

**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

**(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro**



**(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. April 2003 (24.04.2003)**

PCT

**(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/032994 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/505,**
31/506, C07D 239/48, 239/50, 401/04, 403/04, 403/12,
C07F 9/36

Klaus [DE/DE]; Himmelgasse 5, 89073 ULM (DE).
KLINDER, Klaus [DE/DE]; Storchenweg 3, 88422
OGGELSHAUSEN (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11345

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Oktober 2002 (10.10.2002)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(30) Angaben zur Priorität:
60/330,128 17. Oktober 2001 (17.10.2001) US

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN (DE).

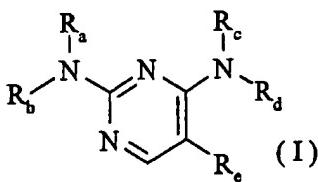
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HIMMELSBACH, Frank** [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 MITTELBIBERACH (DE). **FUCHS, Klaus** [DE/DE]; Waldweg 4, 88433 SCHIEMMERHOFEN (DE). **BRIEM, Hans** [DE/DE]; Baumhäuser Weg 41a, 28279 BREMEN (DE). **FECHTELER, Katja** [DE/DE]; Marcobrunner Strasse 26, 65197 WIESBADEN (DE). **KOSTKA, Markus** [DE/DE]; Uwe Bleyer Strasse 45, 55128 MAINZ (DE). **DORNER-CIOSSEK, Cornelia** [DE/DE]; Kiesseestrasse 49a, 37083 GÖTTINGEN (DE). **BORNEMANN,**

(54) Title: NOVEL TRI-SUBSTITUTED PYRIMIDINES, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENT

A2 (54) Bezeichnung: NEUE TRISUBSTITUIERTE PYRIMIDINE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

WO 03/032994



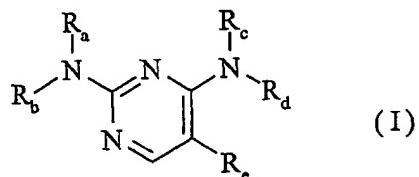
(57) Abstract: The invention relates to novel tri-substituted pyrimidines of formula (I), where R_a to R_e are as defined in claim 1, which are suitable for treatment of diseases in which β-amyloid modulators have a therapeutic effect, the use thereof for the production of a medicament with the above properties and method for production thereof.

entfalten, geeignet sind, deren Verwendung zur Herstellung eines Arznei-mittels mit den vorstehend erwähnten Eigenschaften, und Verfahren zu ihrer Herstellung.

**Neue trisubstituierte Pyrimidine, Verfahren zu deren Herstellung und deren
Verwendung als Arzneimittel**

5

Die vorliegende Erfindung betrifft trisubstituierte Pyrimidine der Formel (I),



in der die Reste R_a bis R_e die in der nachstehenden Beschreibung und in den Ansprüchen genannte Bedeutung haben, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung von

- 10 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten, in denen die Proliferation von Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, eine Rolle spielt, bzw. als Arzneimittel mit beta-Amyloid-modulierender Wirkung.

15

Hintergrund der Erfindung

- Aggregation und Präzipitation von Proteinen sind an der Entstehung von verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson und Veitstanz (Engl.: „Chorea Huntington“) beteiligt. Bei der Alzheimerschen Erkrankung aggregiert das Amyloid- β -peptid ($\text{A}\beta$) und führt zu unlöslichen senilen Plaques, welche einen der pathologischen Marker der 20 Erkrankung darstellen. $\text{A}\beta$ entsteht durch proteolytische Spaltung eines Vorläuferproteins, dem Amyloid-Vorläuferprotein (Engl.: „amyloid precursor protein“; Engl.: APP). Man unterscheidet zwei Stoffwechselwege des APP, den nicht amyloidogenen Weg und den amyloidogenen Weg.
- Im nicht amyloidogenen Metabolismus des APP spaltet die α -Sekretase innerhalb der $\text{A}\beta$ 25 Region des APP und führt damit zur Sekretion des löslichen N-terminalen Bereiches des Proteins (α -APPs) sowie nach erfolgtem γ -Sekretase-Schnitt zur Freisetzung von p3. Dagegen führt der amyloidogene Weg zur Entstehung von $\text{A}\beta$, indem zwei Proteasen den N-Terminus (β -Sekretase) bzw. den C-Terminus (γ -Sekretase) von $\text{A}\beta$ generieren.
- In vivo ist $\text{A}\beta$ im humanen Plasma und der Zerebrospinalflüssigkeit nachzuweisen. Auch in 30 Zellkultur kann sekretiertes $\text{A}\beta$ im Zellkulturüberstand in verschiedenen Zelltypen

nachgewiesen werden, die APP oder Fragmente davon endogen exprimieren oder überexprimieren.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die geeignet sind,
 5 (bevorzugt inhibitorisch) in den Prozeß der A β -Entstehung oder Freisetzung aus Zellen eingreifen zu können, oder inhibitorisch die A β -Aktivität zu reduzieren. Der vorliegenden Erfindung liegt schließlich die weitere Aufgabe zugrunde, Verbindungen bereitzustellen, die zur Vorbeugung oder Behandlung der Alzheimerschen Erkrankung wirkungsvoll eingesetzt werden können.

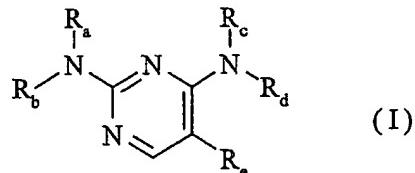
10

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die vorstehenden Aufgaben werden durch die nachstehend definierten Verbindungen der Formel (I) gelöst.

15

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um trisubstituierte Pyrimidine der Formel (I)



worin

20 R_a ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,
 R_b eine durch die Reste R₁ bis R₅ substituierte Phenylgruppe, wobei
 R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,
 eine C₁₋₆-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₆-Alkoxygruppe,
 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₄₋₇-Cycloalkoxy- oder (C₃₋₇-Cycloalkyl)alkylgruppe,
 25 welche im Cycloalkylteil jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können,
 eine C₂₋₅-Alkenyl-, C₃₋₅-Alkenyloxy-, C₂₋₅-Alkinyl- oder C₃₋₅-Alkinyloxygruppe,
 in denen der Vinyl- und Ethinylteil nicht mit einem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl-, Arylalkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-,
Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-,
Arylalkylsulfenyl-, Arylalkylsulfinyl- oder Arylalkylsulfonylgruppe,
eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl-, Methoxy-, Methylsulfenyl-,
5 Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe,
eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl-, Ethoxy-, Ethylsulfenyl-,
Ethylsulfinyl- oder Ethylsulfonylgruppe,
eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Azidogruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-
10 gliedrige Alkyleniminogruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-
gliedrige Alkyleniminogruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung zum
Iminostickstoffatom durch den Rest W ersetzt ist, wobei
W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-
15 imino-, N-Formyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Cyan-imino-,
N-Alkoxycarbonyl-imino- oder N-Alkylsulfonyl-iminogruppe darstellt,
eine Formylamino-, N-Alkyl-formylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-
alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonlamino- oder N-Alkyl-alkylsulfonylaminogruppe,
eine Alkylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,
20 Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,
eine Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe,
eine durch R₉ substituierte Alkyl- oder Alkoxygruppe, in denen
R₉ eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsulfenyl-,
Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,
25 Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-
gliedrige Alkyleniminocarbonylgruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-
gliedrige Alkyleniminocarbonylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung
30 des Alkyleniminoteils durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend
erwähnt definiert ist,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-
gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,
5 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine Formylamino-, N-Alkyl-formylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-,
Perfluoralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-perfluoralkylsulfonylamino-,
10 Alkoxy carbonylamino-, N-Alkyl-alkoxy carbonylamino-, Cyanamino- oder N-Alkyl-cyanaminogruppe bedeutet,
 R_2 und R_3 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, Alkyl-, Alkoxy-, Fluoralkyl-, Fluoralkoxy- oder Cyangruppen oder
 R_2 zusammen mit R_3 , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch
15 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Methylendioxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C₃-6-Alkylengruppe, in der eine Methylengruppe durch den Rest W' ersetzt sein kann, wobei W' die für W vorstehend erwähnten Bedeutungen aufweist und zusätzlich eine Trifluoracetyliminogruppe darstellt, eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyanogruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe, wobei die vorstehend erwähnten 1,3-Butadien-1,4-diylengruppen zusätzlich durch ein Fluor- oder Chloratom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl- oder Alkoxygruppe substituiert sein können,
20 R_4 und R_5 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratome oder R_4 zusammen mit R_a , sofern R_4 in o-Stellung zu dem durch R_a substituierten Stickstoffatom steht, auch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C₂-4-Alkylengruppe darstellen,
25 R_c eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch R_9 substituierte C₁-6-Alkylgruppe, wobei R_9 wie vorstehend erwähnt definiert ist,
30 eine durch eine Fluormethyl-, Chlormethyl-, Brommethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte Methylgruppe,
eine C₃-7-Cycloalkyl-, (C₃-7-Cycloalkyl)alkyl- oder Arylalkylgruppe,

- 5 -

- eine C₃₋₅-Alkenyl- oder C₃₋₅-Alkinylgruppe, in denen der Vinyl- und Ethinylteil nicht mit dem Stickstoffatom der R_cNR_d-Gruppe verknüpft sein kann,
R_d ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, oder
R_c zusammen mit R_d und dem mit ihnen verbundenen Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige
- 5 Alkyleniminogruppe oder eine 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist, und
R_e eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Azidogruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige
- 10 Alkyleniminogruppe, in der eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, wobei zusätzlich in dieser Alkyleniminogruppe eine CH₂ Gruppe in 4-Stellung durch den Rest W ersetzt sein kann,
wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine Formylamino-, N-Alkyl-formylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-
- 15 alkylcarbonylamino-, Di(alkylcarbonyl)amino-, (C₃₋₇-Cycloalkyl)carbonylamino-, N-Alkyl-(C₃₋₇-cycloalkyl)carbonylamino-, (C₃₋₇-Cycloalkyl)alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-(C₃₋₇-cycloalkyl)alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylalkylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-Alkyl-heteroarylcarbonylamino-, Heteroarylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-
- 20 heteroarylalkylcarbonylamino-, Alkoxy carbonylamino-, N-Alkyl-alkoxy carbonylamino-, Arylalkoxy carbonylamino-, N-Alkyl-arylalkoxy carbonylamino-, Aryloxy carbonylamino-, N-Alkyl-aryloxy carbonylamino-, (C₄₋₇-Cycloalkoxy)carbonylamino-, N-Alkyl-(C₄₋₇-cycloalkoxy)carbonylamino-, (C₃₋₇-Cycloalkyl)alkoxy carbonylamino-, N-Alkyl-(C₃₋₇-cycloalkyl)alkoxy carbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-,
- 25 Di(alkylsulfonyl)amino-, C₃₋₇-Cycloalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-C₃₋₇-cycloalkylsulfonylamino-, (C₃₋₇-Cycloalkyl)alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-(C₃₋₇-cycloalkyl)alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Arylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylalkylsulfonylamino-, Heteroaryl sulfonylamino-, N-Alkyl-heteroaryl sulfonylamino-, Heteroarylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-
- 30 heteroarylalkylsulfonylamino-, Cyanamino- oder N-Alkyl-cyanaminogruppe, wobei zusätzlich die Alkylteile und Cycloalkylteile in den vorstehend erwähnten Gruppen durch den Rest R₉ substituiert sein können, wobei R₉ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und die Cycloalkylteile zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können,

- eine ($C_{5\text{--}7}$ -Cycloalkyl)carbonylamino-, N-Alkyl-($C_{5\text{--}7}$ -cycloalkyl)carbonylamino-,
($C_{5\text{--}7}$ -Cycloalkyl)alkylcarbonylamino- oder N-Alkyl-
($C_{5\text{--}7}$ -cycloalkyl)alkylcarbonylaminogruppe, in denen die Cycloalkylteile jeweils durch ein
oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können und zusätzlich eine Methylengruppe in den
5 Cycloalkylteilen der vorstehend erwähnten Gruppen durch den Rest W ersetzt ist, wobei W
wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine $C_{2\text{--}5}$ -Alkenylcarbonylamino-, N-Alkyl- $C_{2\text{--}5}$ -alkenylcarbonylamino-,
 $C_{2\text{--}5}$ -Alkinylcarbonylamino-, N-Alkyl- $C_{2\text{--}5}$ -alkinylcarbonylamino-,
Perfluoralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-perfluoralkylcarbonylamino-,
10 Perchloralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-perchloralkylcarbonylamino-,
Perfluoralkylsulfonylamino- oder N-Alkyl-perfluoralkylsulfonylaminogruppe,
eine gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte
Alkyleniminocarbonylamino- oder N-Alkyl-alkyleniminocarbonylaminogruppe, wobei der
Alkyleniminoteil jeweils 4 bis 7-gliedrig ist,
15 eine gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte
Alkyleniminocarbonylamino- oder N-Alkyl-alkyleniminocarbonylaminogruppe, wobei der
Alkyleniminoteil jeweils 6- oder 7-gliedrig ist und jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung
des Alkyleniminoteils durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt
definiert ist,
20 eine gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte
Alkyleniminothiocarbonylamino- oder N-Alkyl-alkyleniminothiocarbonylaminogruppe,
wobei der Alkyleniminoteil jeweils 4 bis 7-gliedrig ist,
eine gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte
Alkyleniminothiocarbonylamino- oder N-Alkyl-alkyleniminothiocarbonylaminogruppe,
25 wobei der Alkyleniminoteil jeweils 6- oder 7-gliedrig ist und jeweils eine Methylengruppe in
4-Stellung des Alkyleniminoteils durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend
erwähnt definiert ist,
eine R_7NR_8 -CO-NR₆- oder R_7NR_8 -SO₂-NR₆-Gruppe, in denen
 R_6 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,
30 R_7 und R_8 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder gegebenenfalls durch
 R_9 substituierte Alkylgruppen, oder
 R_6 und R_7 zusammen eine n - $C_{2\text{--}3}$ -Alkylenegruppe und

R₈ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch R₉ substituierte Alkylgruppe darstellen, wobei R₉ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Alkylgruppen substituierte Imidazolidin-2,4-dion-1-yl- oder Imidazolidin-2,4-dion-3-yl-Gruppe, wobei eine der Alkylgruppen durch R₉ substituiert sein kann,
5 eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Alkylgruppen substituierte 1,3-Dihydro-imidazol-2-on-1-yl-Gruppe, wobei eine der Alkylgruppen durch R₉ substituiert sein kann,
eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte 2,4-Dihydro-1,2,4-triazol-3-on-2-yl- oder 2,4-Dihydro-1,2,4-triazol-3-on-4-yl-Gruppe, wobei eine
10 der Alkylgruppen durch R₉ substituiert sein kann,
eine (R₁₄NR₁₅)-R₁₃C=N-Gruppe, in der
R₁₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,
R₁₄ und R₁₅ jeweils unabhängig voneinander eine Alkylgruppe, oder
R₁₄ und R₁₅ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine
15 gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis
7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei
Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der eine
Methylengruppe in 4-Stellung durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie
vorstehend erwähnt definiert ist, und
20 R₁₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe darstellen,
eine (R₁₈N=)CR₁₆-R₁₇N-Gruppe, in der
R₁₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder
Trichlormethylgruppe,
25 R₁₇ und R₁₈, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom
oder eine Alkylgruppe oder
R₁₆ und R₁₈ zusammen eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen
substituierte n-C₃₋₅-Alkylengruppe und
R₁₇ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder
R₁₇ und R₁₈ zusammen eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen
30 substituierte n-C₂₋₄-Alkylengruppe und
R₁₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe darstellen,
eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierte
(R₁₉R₂₀PO)-NH-Gruppe, in der

- R₁₉ und R₂₀, die gleich oder verschieden sein können, Alkyl- oder Arylgruppen darstellen,
- eine durch R₉ substituierte Alkyl- oder Alkoxygruppe, in denen R₉ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
- 5 eine Formyl-, Alkylcarbonyl-, 1-(Hydroxyimino)alkyl-, 1-(Alkoxyimino)alkyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,
- eine Sulfo-, Alkoxsulfonyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe,
- 10 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminocarbonyl- oder Alkyleniminatosulfonylgruppe,
- eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminocarbonyl- oder Alkyleniminatosulfonylgruppe, in der eine Methylengruppe des Alkyleniminoteils in 4-Stellung durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,
- 15 eine Heteroaryl- oder Heteroarylalkylgruppe,
- eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Alkoxy-C(=NH)- oder Alkylsulfonyl-C(=NH)-Gruppe,
- eine R₁₀N=C(OR₁₁)-, R₁₀N=C(SR₁₁)-, R₁₀N=C(NHR₁₁)- oder R₁₀N=C(N-Alkyl-NR₁₁)-Gruppe, in denen
- 20 R₁₀ und R₁₁ zusammen eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C₂₋₄-Alkylengruppe darstellen,
- eine gegebenenfalls durch ein bis drei Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe oder eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Alkoxycarbonyl- oder Arylalkoxycarbonylgruppe 25 substituierte Amidinogruppe, die an den Stickstoffatomen zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann,
- bedeuten, deren Tautomeren, deren Stereoisomere oder deren physiologisch verträglichen Salze,
- wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde,
- 30 unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R₂₁ monosubstituiert, durch R₂₂ mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R₂₁ monosubstituiert und zusätzlich durch R₂₂ mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

- R₂₁ eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylamino- carbonyl-,
Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxy carbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-,
Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-,
Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-,
5 Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-,
Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-,
N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-,
N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-,
N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-,
10 Dialkylaminosulfonyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder
4-Alkyl-piperazinogruppe und
- R₂₂ eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom
darstellen, wobei zwei Reste R₂₂ sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome
gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Bu-
15 tadien-1,4-diylen gruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,
unter den Heteroarylteilen ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring mit einer Iminogruppe,
einem Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring mit einem
Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein bis zwei Stickstoffatomen oder ein 5-gliedriger
heteroaromatischer Ring mit einer Iminogruppe und ein bis drei Stickstoffatomen oder ein
20 6-gliedriger heteroaromatischer Ring mit ein bis drei Stickstoffatomen zu verstehen ist, wobei
die vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe durch ein bis zwei
Alkylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,
sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und
Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.
- 25 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin
- R_a ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,
- R_b eine durch die Reste R₁ bis R₅ substituierte Phenylgruppe, wobei
- R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,
- 30 eine C₁₋₆-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₆-Alkoxygruppe,
eine C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₅₋₆-Cycloalkoxy- oder (C₃₋₆-Cycloalkyl)alkylgruppe, welche
im Cycloalkylteil jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können,

eine C₂₋₅-Alkenyl-, C₃₋₅-Alkenyloxy-, C₂₋₅-Alkynyl- oder C₃₋₅-Alkinyloxygruppe, in denen der Vinyl- und Ethinylteil nicht mit einem Sauerstoffatom verknüpft sein kann, eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl-, Arylalkoxy-, Alkylsufenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Arylsufenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Arylalkylsufenyl-, Arylalkylsulfinyl- oder Arylalkylsulfonylgruppe,

5 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl-, Methoxy-, Methylsufenyl-, Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl-, Ethoxy-, Ethylsufenyl-, Ethylsulfinyl- oder Ethylsulfonylgruppe,

10 eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Azidogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 5- bis 6-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung zum

15 Iminostickstoffatom durch den Rest W ersetzt ist, wobei

W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Formyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Cyan-imino-, N-Alkoxycarbonyl-imino- oder N-Alkylsulfonyl-iminogruppe darstellt,

20 eine Formylamino-, N-Alkyl-formylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder N-Alkyl-alkylsulfonylaminogruppe,

eine Alkylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyangruppe,

25 eine Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe,

eine durch R₉ substituierte Alkyl- oder Alkoxygruppe, in denen

R₉ eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsufenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,

30 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,

- eine Formylamino-, N-Alkyl-formylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-
alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-,
Perfluoralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-perfluoralkylsulfonylamino-,
Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxy carbonylamino-, Cyanamino- oder N-Alkyl-cy-
5 anaminogruppe darstellt,
R₂ und R₃ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder
Jodatome, Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Difluormethyl-,
Difluormethoxy- oder Cyanogruppen oder
R₂ zusammen mit R₃, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch
10 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte
Methyldioxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen
substituierte n-C₃-6-Alkylengruppe, in der eine Methylengruppe durch den Rest W'
ersetzt sein kann, wobei W' die für W vorstehend erwähnten Bedeutungen aufweist und
zusätzlich eine Trifluoracetyliminogruppe darstellt, eine gegebenenfalls durch ein
15 Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,
Alkoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyanogruppe substituierte 1,3-Butadien-
1,4-diylen gruppe, wobei die vorstehend erwähnten 1,3-Butadien-1,4-diylen gruppen
zusätzlich durch ein Fluor- oder Chloratom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl- oder
Alkoxygruppe substituiert sein können,
20 R₄ und R₅, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratome
darstellen,
R_c eine C₁-6-Alkylgruppe, welche durch eine oder mehrere Hydroxy-, Alkoxy-,
Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,
R_d ein Wasserstoffatom oder eine C₁-6-Alkylgruppe, und
25 R_e eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Azidogruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige
Alkyleniminogruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige
Alkyleniminogruppe, in der eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte
30 Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, wobei zusätzlich in
der Alkyleniminogruppe eine Methylengruppe in 4-Stellung zum Iminostickstoffatom
durch den Rest W ersetzt sein kann, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Formylamino-, N-Alkyl-formylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-
alkylcarbonylamino-, Di(alkylcarbonyl)amino-, (C₃-7-Cycloalkyl)carbonylamino-,
N-Alkyl-(C₃-7-cycloalkyl)carbonylamino-, (C₃-7-Cycloalkyl)alkylcarbonylamino-,
N-Alkyl-(C₃-7-cycloalkyl)alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-
arylcycloniamino-, Arylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylalkylcarbonylamino-,
Heteroarylcarbonylamino-, N-Alkyl-heteroarylcarbonylamino-,
Heteroarylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-heteroarylalkylcarbonylamino-,
Alkoxy carbonylamino-, N-Alkyl-alkoxy carbonylamino-, Arylalkoxy carbonylamino-,
N-Alkyl-arylalkoxy carbonylamino-, Aryloxy carbonylamino-, N-Alkyl-aryl-
oxycarbonylamino-, (C₄-7-Cycloalkoxy)carbonylamino-, N-Alkyl-
(C₄-7-cycloalkoxy)carbonylamino-, (C₃-7-Cycloalkyl)alkoxy carbonylamino-, N-Alkyl-
(C₃-7-cycloalkyl)alkoxy carbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-
alkylsulfonylamino-, Di(alkylsulfonyl)amino-, C₃-7-Cycloalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-
C₃-7-cycloalkylsulfonylamino-, (C₃-7-Cycloalkyl)alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-
(C₃-7-cycloalkyl)alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-,
Arylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylalkylsulfonylamino-, Heteroarylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-
N-Alkyl-heteroaryl sulfonylamino-, Heteroarylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-
heteroarylalkylsulfonylamino-, Cyanamino- oder N-Alkyl-cyanaminogruppe, wobei
jeweils der Alkylteil dieser Gruppen durch den Rest R₉ substituiert sein kann und R₉
wie vorstehend erwähnt definiert ist, und wobei die Cycloalkylteile dieser Gruppen
durch ein oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können und zusätzlich eine CH₂
Gruppe in den Cycloalkylteilen der vorstehend erwähnten Gruppen durch den Rest W
ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine C₂-5-Alkenylcarbonylamino-, N-Alkyl-C₂-5-alkenylcarbonylamino-,
25 C₂-5-Alkinylcarbonylamino-, N-Alkyl-C₂-5-alkinylcarbonylamino-,
Perfluoralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-perfluoralkylcarbonylamino-,
Perchloralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-perchloralkylcarbonylamino-,
Perfluoralkylsulfonylamino- oder N-Alkyl-perfluoralkylsulfonylamino-Gruppe, eine
gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte
30 Alkyleniminocarbonylamino- oder N-Alkyl-alkyleniminocarbonylamino-Gruppe, wobei
der Alkyleniminoteil jeweils 4 bis 7-gliedrig ist,
eine gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen
substituierte Alkyleniminocarbonylamino- oder N-Alkyl-

alkyleniminocarbonylaminogruppe, wobei der Alkyleniminoteil jeweils 6- oder
7-gliedrig ist und jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung des Alkyleniminoteils
durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen
5 substituierte Alkyleniminothiocarbonylamino- oder N-Alkyl-
alkyleniminothiocarbonylaminogruppe, wobei der Alkyleniminoteil jeweils 4- bis
7-gliedrig ist,
eine gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen
substituierte Alkyleniminothiocarbonylamino- oder N-Alkyl-
10 alkyleniminothiocarbonylaminogruppe, wobei der Alkyleniminoteil jeweils 6- oder
7-gliedrig ist und jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung des Alkyleniminoteils
durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine R₇NR₈-CX-NR₆ oder R₇NR₈-SO₂-NR₆-Gruppe, in denen
R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,
15 R₇ und R₈, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder
gegebenenfalls durch R₉ substituierte Alkylgruppen oder
R₆ und R₇ zusammen eine n-C_{2..3}-Alkylengruppe und
R₈ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch R₉ substituierte
Alkylgruppe darstellen, wobei R₉ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und
20 X O oder S bedeutet,
eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppen substituierte Imidazolidin-2,4-dion-1-yl-
oder Imidazolidin-2,4-dion-3-yl-Gruppe,
eine (R₁₄NR₁₅)-R₁₃C=N-Gruppe, in der
R₁₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder C_{3..7}-Cycloalkylgruppe,
25 R₁₄ und R₁₅, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine
Alkylgruppe, oder
R₁₄ und R₁₅ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine
gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis
7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei
30 Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der eine
Methylengruppe in 4-Stellung durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie
vorstehend erwähnt definiert ist, und
R₁₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder C_{3..7}-Cycloalkylgruppe darstellen,

eine $(R_{18}N=)CR_{16}-R_{17}N$ -Gruppe, in der

R_{16} ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Trichlormethylgruppe,

R_{17} und R_{18} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine 5 Alkylgruppe, oder

R_{16} und R_{18} zusammen eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C₃₋₅-Alkylengruppe, und

R_{17} ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, oder

R_{17} und R_{18} zusammen eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C₂₋₄-Alkylengruppe, und 10

R_{16} ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe darstellen,

eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierte

$(R_{19}R_{20}PO)-NH$ -Gruppe, in der

R_{19} und R_{20} , die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen darstellen,

15 eine durch R_9 substituierte Alkyl- oder Alkoxygruppe, in denen R_9 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Formyl-, Alkylcarbonyl-, 1-(Hydroxyimino)alkyl-, 1-(Alkoxyimino)alkyl-,

Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,

Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,

20 eine Sulfo-, Alkoxysulfonyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder

Dialkylaminosulfonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminocarbonyl- oder Alkyleniminosulfonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-gliedrige 25

Alkyleniminocarbonyl- oder Alkyleniminosulfonylgruppe, in der eine Methylengruppe des Alkyleniminoteils in 4-Stellung durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Heteroaryl- oder Heteroarylalkylgruppe,

eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Alkoxy-

30 C(=NH)- oder Alkylsulfonyl-C(=NH)-Gruppe,

eine $R_{10}N=C(OR_{11})$ -, $R_{10}N=C(SR_{11})$ -, $R_{10}N=C(NHR_{11})$ - oder $R_{10}N=C(N-Alkyl-NR_{11})$ -Gruppe, in denen

R₁₀ und R₁₁ zusammen eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C₂₋₄-Alkylengruppe darstellen,

eine gegebenenfalls durch ein bis drei Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe oder eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Alkoxycarbonyl- oder

5 Arylalkoxycarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe, die an den Stickstoffatomen zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann,

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R₂₁ monosubstituiert, durch R₂₂ mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R₂₁ monosubstituiert und zusätzlich durch R₂₂ mono- oder

10 disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

R₂₁ eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-,

15 Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-,

20 N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4-Alkyl-piperazinogruppe und

R₂₂ eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellen, wobei zwei Reste R₂₂ sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,

25 unter den Heteroarylteilen ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring mit einer Iminogruppe, einem Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring mit einem Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein bis zwei Stickstoffatomen oder ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring mit einer Iminogruppe und ein bis drei Stickstoffatomen oder ein

30 6-gliedriger heteroaromatischer Ring mit ein bis drei Stickstoffatomen zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe durch ein bis zwei Alkylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten,
deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

- 5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin
R_a ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
R_b eine durch die Reste R₁ bis R₅ substituierte Phenylgruppe, wobei
R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,
eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe,
10 eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₅₋₆-Cycloalkoxygruppe,
eine C₂₋₄-Alkenyl-, C₃₋₄-Alkenyloxy-, C₂₋₄-Alkinyl- oder C₃₋₄-Alkinyloxygruppe, in
denen der Vinyl- und Ethinylteil nicht mit einem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,
eine Phenyl-, Phenoxy-, Phenylalkyl-, Phenylalkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-,
Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfonyloxygruppe,
15 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,
eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,
eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Azidogruppe,
eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4-Methyl-
piperazinogruppe,
20 eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder
N-Alkyl-alkylsulfonylamino gruppe,
eine Alkylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,
Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyangruppe,
eine Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe,
25 eine durch R₉ substituierte Alkyl- oder Alkoxygruppe, wobei
R₉ eine Hydroxy-, C₁₋₂-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₂-Alkylamino-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-
amino-, Carboxy-, C₁₋₂-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,
C₁₋₂-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl- oder Cyangruppe,
eine 4- bis 6-gliedrige Alkyleniminogruppe, eine Morpholino-, Piperazino- oder
30 4-Methyl-piperazinogruppe,
eine Alkylcarbonylamino-, N-Methyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-,
N-Methyl-alkylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylamino- oder N-Methyl-
alkoxycarbonylamino gruppe darstellt,

- R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe,
- R₃ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, oder
- R₂ zusammen mit R₃, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch
- 5 eine Methylendioxygruppe, eine n-C₃-5-Alkylengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Imino-, N-Methyl-imino- oder N-Trifluoracetyl-iminogruppe ersetzt sein kann, oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe,
- R₄ und R₅, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff- oder Fluoratome
- 10 darstellen,
- R_c eine eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe, welche durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,
- R_d ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, und
- R_e eine Nitro-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe,
- 15 eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-Methyl-piperazino-, 2-Oxo-pyrrolidino-, 2-Oxo-piperidino-, 2,5-Dioxo-pyrrolidino- oder 2,6-Dioxo-piperidinogruppe,
- eine Formylamino-, N-Alkyl-formylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, C₃-6-Cycloalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-
- 20 C₃-6-cycloalkylcarbonylamino-, (C₃-6-Cycloalkyl)alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-(C₃-6-cycloalkyl)alkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Phenylalkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkoxycarbonylamino-, Phenyl-
- 25 oxycarbonylamino-, N-Alkyl-phenyloxycarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Di(methylsulfonyl)amino-, C₃-6-Cycloalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-C₃-6-cycloalkylsulfonylamino-, (C₃-6-Cycloalkyl)alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-(C₃-6-cycloalkyl)alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, Cyanamino-, N-Alkyl-cyanamino-, Trifluoracetylamino-, N-Alkyl-trifluoracetylamino-, Trifluormethylsulfonylamino- oder N-Alkyl-trifluormethylsulfonylaminogruppe,
- 30

eine Alkylcarbonylamino- oder N-Alkyl-alkylcarbonylaminogruppe, wobei jeweils der Alkylteil der Alkylcarbonylgruppe durch den Rest R₉ substituiert ist, wobei R₉ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

5 eine Pyrrolidinocarbonylamino-, Piperidinocarbonylamino-,
Homopiperidinocarbonylamino-, Morphinocarbonylamino-,
Homomorpholinocarbonylamino-, Piperazinocarbonylamino-,
4-Alkylcarbonylpiperazinocarbonylamino-, 4-Alkylsulfonylpiperazinocarbonylamino-
oder 4-Alkyl-piperazinocarbonylaminogruppe, die jeweils am Carbonylaminoteil durch
eine Alkylgruppe substituiert sein können,

10 eine Pyrrolidinothiocarbonylamino-, Piperidinothiocarbonylamino-,
Morpholinothiocarbonylamino-, Piperazinothiocarbonylamino- oder
4-Alkylpiperazinothiocarbonylaminogruppe, die jeweils am Thiocarbonylaminoteil
durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,
eine R₇NR₈-CO-NR₆- oder R₇NR₈-SO₂-NR₆-Gruppe, in denen

15 R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,
R₇ und R₈ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder gegebenenfalls
durch R₉ substituierte Alkylgruppen, oder
R₆ und R₇ zusammen eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, und
R₈ Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch R₉ substituierte Alkylgruppe
20 darstellen, wobei R₉ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Imidazolidin-2,4-dion-1-yl oder
Imidazolidin-2,4-dion-3-yl-Gruppe,
eine (R₁₄NR₁₅)-R₁₃C=N-Gruppe, in der
R₁₃ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,
25 R₁₄ und R₁₅ jeweils unabhängig voneinander eine Alkylgruppe oder
R₁₄ und R₁₅ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine
Pyrrolidino-, Piperidino-, Morphinino-, Piperazino- oder 4-Alkyl-
piperazinogruppe darstellen,
eine (R₁₈N=)CR₁₆-R₁₇N-Gruppe, in der
30 R₁₆ eine Alkyl- oder Trichlormethylgruppe,
R₁₇ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und
R₁₈ ein Wasserstoffatom darstellen,

- eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierte Dialkylphosphinylaminogruppe, in der die Alkylsubstituenten gleich oder verschieden sein können,
- eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,
5 Dialkylaminocarbonyl- oder Cyangruppe,
- eine Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe,
eine Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morphinocarbonyl-,
Piperazinocarbonyl-, 4-Alkyl-piperazinocarbonyl-, Pyrrolidinosulfonyl-,
Piperidinosulfonyl-, Morphinosulfonyl-, Piperazinosulfonyl- oder 4-Alkyl-
10 piperazinosulfonylgruppe,
- eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-,
Imidazolyl-, 1,2,4-Triazolyl-, Tetrazolyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-,
1,3,4-Oxadiazolyl- oder 1,3,4-Thiadiazolylgruppe,
eine $R_{10}N=C(OR_{11})$ -, $R_{10}N=C(NHR_{11})$ - oder $R_{10}N=C(N\text{-Alkyl-NR}_{11})$ -Gruppe, in
15 denen
- R_{10} und R_{11} zusammen eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen
substituierte $n-C_{2-3}$ -Alkylengruppe darstellen,
- eine gegebenenfalls durch eine bis drei Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe oder
eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Alkoxycarbonyl- oder
20 Phenylalkoxycarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe, die an den Stickstoffatomen
zusätzlich durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,
bedeuten,
wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, die bei der Definition der vorstehend erwähnten
Reste erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine
25 Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein können,
sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und
Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten,
deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.
- 30 Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
worin
- R_a ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
 R_b eine durch die Reste R_1 bis R_5 substituierte Phenylgruppe, wobei

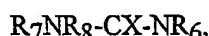
- 20 -

- R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,
eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe,
eine Ethinyl-, Phenyl-, Phenoxy- oder Benzyloxygruppe,
eine Methylsulfonyl-, Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe,
5 eine Trifluormethyl-, Trifluormethoxy- oder 1,1,2,2-Tetrafluorethoxygruppe,
eine Nitro-, Dimethylamino- oder Azidogruppe,
eine Morphinogruppe,
eine Acetylamino- oder Methylsulfonylaminogruppe,
eine Acetyl-, Carboxy-, C₁₋₂-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl- oder Cyangruppe,
10 eine Aminosulfonylgruppe,
eine C₁₋₂-Alkylgruppe, die durch eine Methoxy-, Amino-, C₁₋₂-Alkylamino-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₂-Alkoxycarbonyl, Pyrrolidino-, Piperidino-,
Morpholino-, Piperazino-, 4-Methyl-piperazino-, Acetylamino-, Methylsulfonylaminogruppe
oder C₁₋₄-Alkoxycarbonylaminogruppe substituiert ist,
15 eine Ethoxygruppe, die in 2-Stellung durch eine Amino-, oder
C₁₋₄-Alkoxycarbonylaminogruppe, substituiert ist,
R₂ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder eine Methylgruppe,
R₃ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder
R₂ zusammen mit R₃, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch
20 eine n-C₃₋₄-Alkylengruppe, eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch ein Methyl-
oder Trifluoracetylgruppe substituierte -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-Gruppe oder eine
1,3-Butadien-1,4-diylengruppe,
R₄ und R₅ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff- oder Fluoratome darstellen,
R_c eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe, welche endständig durch eine Hydroxy-,
25 Methoxy-, Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,
R_d ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
R_e eine Nitro- oder Aminogruppe,
eine Formylamino-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-, Cyclopropylcarbonylamino-,
Phenylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylamino-, Benzyloxycarbonylamino-,
30 Phenyoxy carbonylamino-, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-, N-Methyl-methylsulfonylamino-,
Di(methylsulfonyl)amino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Tri-
fluoracetylamino-, Dimethylaminosulfonylamino-, Dimethylphosphinylamino-,

1-Iminoethylamino-, 1-Imino-2,2,2-trichlorethylamino- oder N,N-Dimethyl-N-formamidinogruppe,
eine Pyrrolidinocarbonylamino-, Piperidinocarbonylamino-, Homo-
piperidinocarbonylamino-, Morphinocarbonylamino-, Piperazinocarbonylamino-,
5 4-Methylpiperazinocarbonylamino- oder 4-Acetyl piperazinocarbonylaminogruppe, die
jeweils am Carbonylaminoteil durch eine Methylgruppe substituiert sein können,
eine Morpholinothiocarbonylaminogruppe,
eine R₇NR₈-CO-NR₆-Gruppe, in der
R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, und
10 R₇ und R₈ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder
C₁₋₃-Alkylgruppen, wobei die Alkylgruppen endständig durch eine Hydroxy-,
Methoxy-, Dimethylamino- oder C₁₋₂-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein
können, oder
R₆ und R₇ zusammen eine n-C₂₋₃-Alkylengruppe, und
15 R₈ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellen,
eine Imidazolidin-2,4-dion-3-yl-Gruppe,
eine Carboxy-, C₁₋₂-Alkoxycarbonyl- oder Cyangruppe,
eine Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl- oder Dimethylaminosulfonylgruppe,
eine 1-Pyrrolyl- oder 5-Tetrazolylgruppe,
20 bedeuten,
deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin
R_a und R_d jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
25 R_b eine durch ein oder zwei Fluor oder Chloratome substituierte Phenylgruppe,
R_c eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe, welche endständig durch eine
Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,
bedeuten,
deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.
30 Erfnungsgemäß von herausragender Bedeutung sind die Verbindungen der allgemeinen
Formel (I), in denen

R_e eine Nitro- Acetylamino-, Trifluoracetylamino-, Methylsulfonamino- oder Aminogruppe bedeutet, oder
für einen Harnstoff-Rest der Formel



5 steht, worin

R_6 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,
 R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy oder Dimethylamino substituierte Alkylgruppen, oder

10 R_6 und R_7 zusammen eine n -C₂₋₃-Alkylengruppe, und

R_8 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy oder Diamethylamino substituierte Alkylgruppe darstellen, oder

R_7 und R_8 zusammengenommen für eine C₄₋₈-Alkylendiylgruppe stehen, wobei eine oder zwei nicht benachbarte CH₂ Gruppen durch -O-, -S- oder -NR₂₃- ersetzt

15 sein können, worin R₂₃ für ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder C₁₋₃-Alkanoylgruppe steht, und

X O oder S bedeutet,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

20 Als im Rahmen der vorliegenden Erfindung besonders bedeutsam sind die nachstehend genannten Verbindungen zu nennen:

2-(4-Chloranilino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin

2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-amino-pyrimidin

2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-methylsulfonamino-pyrimidin

2-(3,4-Dichloranilino)-4-(3-dimethylaminopropyl)-amino-5-nitro-pyrimidin

2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-acetamido-pyrimidin

2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)-pyrimidin

2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-pyrimidin

2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(morpholin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin

2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(N²,N²-dimethylureido)-pyrimidin

2-[N-(3,4-Dichlorphenyl)-N-methylamino]-4-methylamino-5-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-pyrimidin

2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(2-oxo-tetrahydropyrimidin-1-yl)-pyrimidin
2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-ureido-pyrimidin
2-(3,4-Dichloranilino)-4-dimethylamino-5-(morpholin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin
2-(3,4-Dichloranilino)-4-ethylamino-5-(morpholin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin
2-(3-Chloranilino)-4-methylamino-5-(morpholin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin
2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin
2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin
2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-[N²,N²-di-(2-methoxyethyl)-ureido]-pyrimidin
2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(azepanyl-1-carbonylamino)-pyrimidin
2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(N²,N²-diethylureido)-pyrimidin
2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(piperazin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin
2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(4-acetyl piperazin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin
2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-[N²-methyl-N²-(2-hydroxyethyl)-ureido]-pyrimidin
2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(morpholin-1-ylthiocarbonylamino)-pyrimidin
2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(2,2,2-trifluoracetamido)-pyrimidin
2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-[N²-methyl-N²-(2-dimethylaminoethyl)-ureido]-pyrimidin
2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-[N²-methyl-N²-(3-dimethylaminopropyl)-ureido]-pyrimidin
sowie deren Salze.

Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in

- 5 From der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren - beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure - oder organische Säuren – wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol- oder Methansulfonsäure.

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden soweit nicht anders definiert verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 betrachtet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl und Butyl. Sofern nicht anders genannt, sind von den

vorstehend genannten Bezeichnungen Propyl und Butyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Dementsprechend umfaßt die Bezeichnung Propyl die beiden isomeren Reste n-Propyl und iso-Propyl und die Bezeichnung Butyl n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl. Gegebenfalls werden zur Bezeichnung der vorstehend genannten Alkylreste auch

- 5 gängige Abkürzungen wie Me für Methyl, Et für Ethyl etc. verwendet.

- Als Alkylengruppen werden verzweigte und unverzweigte Alkylenbrücken mit 1 bis 4 betrachtet. Beispielsweise werden genannt: Methylen, Ethylen, Propylen und Butylen Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propylen und Butylen 10 sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Dementsprechend umfaßt die Bezeichnung Propylen die beiden isomeren Brücken n-Propylen und Dimethylmethylen und die Bezeichnung Butylen die isomeren Brücken n-Butylen, 1-Methylpropylen, 2-Methylpropylen, 1.1-Dimethylethylen und 1.2-Dimethylethylen.
- 15 Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Vinyl (soweit keine unbeständigen Enamine oder Enolether gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl und Butenyl.
- 20 Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet. Sofern nichts anderes angegeben ist, gilt Chlor als im Rahmen der vorliegenden Erfindung als bevorzugt. " $=O$ " bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

- Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung zielt auf die Verwendung der vorstehend 25 definierten Verbindungen der Formel (I) als Arzneimittel. Insbesondere zielt die vorliegende Erfindung auf die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen, in denen durch Eingreifen (bevorzugt Inhibition) in den Prozeß der A β -Entstehung oder Freisetzung aus Zellen, ein therapeutischer Nutzen erzielt werden kann. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die 30 vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung der Alzheimerschen Krankheit.

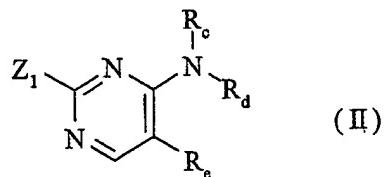
Weiterhin Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der obigen Formel I, deren Tautomeren, deren Stereoisomere oder deren physiologisch verträglichen Salze, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, in denen die Proliferation von Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, eine

- 5 Rolle spielt, und Verfahren zu ihrer Herstellung.,

Ein synthetischer Zugang zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) kann unter Anwendung unterschiedlicher Methoden, gegebenenfalls in Anlehnung an oder unter Verwendung von konventionellen chemischen Synthesemethoden wie nochfolgend detaillierter 10 beschrieben erfolgen.

In der Regel werden die Verbindungen der Formel (I) hergestellt, indem man:

- a. eine Verbindung der Formel



- 15 in der

R_c bis R_e wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

Z_1 eine Austrittsgruppe darstellt, mit einem Amin der Formel



worin

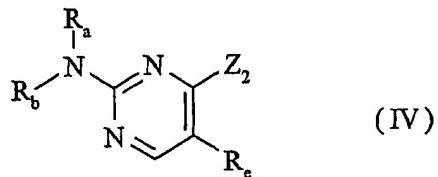
- 20 R_a und R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind, umsetzt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base, z.B. Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, oder einer

- 25 tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Pyridin, wobei letztere gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie eines Kupfersalzes, eines entsprechenden Amin-hydrohalogenids oder Alkalihalogenids bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch

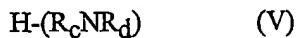
auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel III durchgeführt werden.

b. Eine Verbindung der Formel IV



5 in der

R_a , R_b und R_e , wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind, und Z_2 eine Austrittsgruppe darstellt, mit einem Amin der Formel



worin

- 10 R_c und R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind, umsetzt.
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base, z.B. Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, oder einer
- 15 tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Pyridin, wobei letztere gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie eines Kupfersalzes, eines entsprechenden Amin-hydrohalogenids oder Alkalihalogenids bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch
- 20 auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel V durchgeführt werden.
- c. zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der R_e eine Aminogruppe darstellt, eine Verbindung der Formel I, worin R_e eine Nitrogruppe bedeutet, reduziert wird und gegebenenfalls eine erfindungsgemäß so erhaltene Verbindung der Formel I mit einer freien
- 25 Amino- oder Iminogruppe, durch Umsetzung mit einem Elektrophil ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Isocyanaten, Isothiocyanaten, Carbonsäuren, Sulfonsäuren oder deren reaktiven Derivaten in eine entsprechende Verbindung der Formel I überführt.
Die Reduktion wird zweckmäßigerweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem geeigneten

- Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 1 bis 5 bar, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure oder Salzsäure, mit Salzen
- 5 wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.
- Eine so erhaltene Verbindung der Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe
- 10 enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der Formel I überführt; und/oder eine so erhaltene Verbindung der Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Amidierung mit einer entsprechendem Acetiminoderivat in eine entsprechende Amidinoverbindung der Formel I überführt; und/oder
- 15 eine so erhaltene Verbindung der Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der Formel I übergeführt wird und/oder eine so erhaltene Verbindung der Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, mittels Amidierung in ein entsprechendes Amid der Formel I übergeführt wird und/oder erforderlichenfalls eine während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen
- 20 verwendete Schutzgruppe abspaltet; und/oder gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ihre Stereoisomere auftrennt; und/oder eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen
- 25 Säure oder Base, überführt.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid, Anhydrid oder Isocyanat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol,

30 Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines

wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol,

- 5 N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder

- 10 Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäure-isobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, 15 p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-phosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 20 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder

Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan mit einem

- 25 Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

30

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder

Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt.

Die Methylierung wird jedoch vorzugsweise in Gegenwart von Ameisensäure als

- 5 Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Amidierung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel

- 10 oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Eisessig, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in
- 15 Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/-N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-
- 20 pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder

- 25 Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Methylenchlorid, Essigsäure, Essigsäure/Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C durchgeführt.
- 30 Zur Herstellung einer entsprechenden Sulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in

Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoësäure in Methylenechlorid, Chloroform oder Dioxan bei -20 bis 80°C, mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Ethanol bei -15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure gegebenenfalls in Gegenwart einer schwachen Base wie Natriumacetat, mit

- 5 N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Jodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salopersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenechlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

10

Zur Herstellung einer Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfinylverbindung zweckmäßigerweise mit einem oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels oder ausgehend von einer entsprechenden Sulfenylverbindung zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des

- 15 verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig-/Acetanhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoësäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenechlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salopersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure, Natriumperjodat oder
- 20 Kaliumpermanganat in Essigsäure, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

Ein so gegebenenfalls erhaltenes Gemische aus einer entsprechenden Sulfinyl- und Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird gewünschtenfalls anschließend nach bekannten Methoden, beispielsweise mittels Chromatographie, aufgetrennt.

25

Die nachträgliche Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Tetrazolgruppe enthält, wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 80 und 150°C, vorzugsweise bei 120 und 130°C, durchgeführt. Hierbei wird zweckmäßigerweise die erforderliche

- 30 Stickstoffwasserstoffsäure während der Umsetzung aus einem Alkaliazid, z.B. aus Natriumazid, in Gegenwart einer schwachen Säure wie Ammoniumchlorid freigesetzt. Die Umsetzung kann auch mit einem anderen Salz oder Derivat der Stickstoffwasserstoffsäure, vorzugsweise mit Aluminiumazid oder Tributylzinnazid, erfolgen, wobei man dann die

gegebenenfalls so erhaltene Tetrazolverbindung aus dem im Reaktionsgemisch enthaltenem Salz durch Ansäuern mit einer verdünnten Säure wie 2N Salzsäure oder 2N Schwefelsäure freisetzt.

- 5 Die nachträgliche Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Hydroxyalkylgruppe enthält, in eine entsprechende Halogenalkylverbindung wird vorzugsweise mit einem halogeneinführenden Mittel wie Phosphoroxychlorid oder Thionylchlorid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

10

Die nachträgliche Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Halogenalkylgruppe enthält, in eine entsprechende Aminoalkylverbindung der allgemeinen Formel I wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Acetonitril oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins als Lösungsmittel und gegebenenfalls in

- 15 Gegenwart einer teriären organischen Base bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

- Die nachträgliche Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Hydroxyethylaminocarbonylaminogruppe enthält, in ein entsprechendes Imidazolidinon der 20 allgemeinen Formel I wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Triphenylphosphin/Azodicarbonsäureethylester bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, durchgeführt.

- 25 Die nachträgliche Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Aminogruppe enthält, in eine entsprechende 1-Pyrroloverbindung der allgemeinen Formel I wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Eisessig mit 2,5-Dimethoxy-tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 100 und 150°C, durchgeführt.

30

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der

Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-,

- 5 Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-,

Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

- 10 als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe Betracht.

- 15 Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in
20 Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Pal-

- 25 lidium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in
30 Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch

Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer

- 5 Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.
 - 10 Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.
 - 15 Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.
 - 20 So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen
 - 25 Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.
- 30 Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide

bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierte Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mit-

- 5 tel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthoxycarbonyl in Betracht.

10

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure,

- 15 Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung

- 20 in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formeln II bis V sind teilweise

- 25 literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf,

insbesondere die, daß sie den Prozeß der A_β-Entstehung in Zellen oder die Freisetzung von

- 30 A_β aus Zellen inhibieren. Besagte Fähigkeit wurde gemäß der nachfolgenden Testbeschreibung untersucht.

Überprüft wurde die Hemmung der A β -Bildung mit Hilfe des folgenden Testsystems:

Herstellung einer geeigneten Zelllinie γ -Sekretase HTS :

H4 Neurogliomazellen (Hinterlegungsnummer HTB 148 bei der „American Type Culture Collection“, Manassas, Virginia, USA) wurden unter Standardbedingungen mit dem

- 5 Reporterkonstrukt pFRLuc (Stratagene) transfiziert, das das Gen für die Luciferase trägt. Durch transiente Transfektionsexperimente mit pcDNA3-Gal4, das für das lösliche Gal4 codiert, wurde ein individueller Klon ausgewählt, der die höchste Luciferase Aktivität aufwies. Zur Herstellung des A β -KKK/Gal4-Konstrukts wurde eine Sequenz, die die N-terminale Signalsequenz des APP und die ersten 55 Aminosäuren von A β (Shoji et al, 1992) enthielt, mit
10 der Gal4 kodierenden Sequenz (Laughan, A and Gesteland, R Molec. Cell Biol., 1984, 4: 260-267) durch gentechnische Methoden verbunden und in den Expressionsvektor pcDNA3neo (Invitrogen) kloniert. Dieses Konstrukt wurde als pcDNA3-A β KKK/Gal4 bezeichnet. Um ein ER-Retentionssignal in das Substrat der γ -Sekretase einzufügen, wurden die letzten Nukleotide des Gal4 durch gentechnische Methoden so verändert, daß sie für die Aminosäuren KKLI
15 codierten. Dieses Konstrukt wurde A β -KKK-ER genannt. Der wie oben beschrieben erhaltene Zellklon wurde für die zweite stabile Transfektion mit pcDNA3-A β -KKK/Gal4 oder pcDNA3-A β -KKK-ER eingesetzt und die Selektion mit Neomycin unter Standardbedingungen
20 (Sambrook and Maniatis, 1989) durchgeführt. Einzelne Neomycin resistente Zellklone wurden auf Expression der Luciferase untersucht. Die Klone mit der höchsten Expression wurden für die Substanz-Analysen eingesetzt. Alle Transfektionen wurden mit dem Fugene-Transfektionssystem von Boehringer Mannheim nach den Angaben des Herstellers durchgeführt.

HTS Assay Prinzip

- 25 Die doppelt stabile HTS Zelllinie wird auf eine 96/384 Mikrotiterplatte ausgesät. Bei Konfluenz der Zellen werden diese mit der jeweiligen Testsubstanz für einen definierten Zeitraum inkubiert. Nach Inkubation wird das Zellmedium abgenommen und die Luciferase-Enzymaktivität exakt nach Angaben des Herstellers des verwendeten Testkits (SteadyGlo, Promega) bestimmt.
- 30 Durch die Anwesenheit einer endogenen γ -Sekretaseaktivität in den H4 Zellen wird das Substrat (A β -KKK/Gal4) proteolytisch gespalten, wobei sich der Transaktivator Gal4 aus der Membran lösen und in den Zellkern gelangen kann. Im Zellkern bindet Gal4 an die Gal4-DNA

Bindungsdomäne des Reporterkonstrukts und aktiviert somit die Expression der Luziferase. Bei Anwesenheit eines spezifischen γ -Sekretase-Inhibitors kann das Substrat nicht gespalten werden und Gal4 verbleibt, am Substrat gebunden, an der Zellmembran, was zu einer Reduktion bis hin zur vollständigen Inhibitio in der Luziferaseaktivität führt.

5

Zellen werden auf 96/384 Loch-Platten in DMEM Vollmedium (10%FCS, 1% Glutamin, 1% Penicillin/ Streptomycin) ausgesät in einer Verdünnung von 1:5. Die Zellen werden 24 bis 48 h (je nach verwendetem Zellklon und Verdünnung) bei 37°C, 5% CO₂ inkubiert und bis 80-90% Konfluenz wachsen gelassen. Nun wird die Testsubstanz zugegeben und über Nacht (8-16h)

- 10 bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert. Die 96/384 Loch-Platten werden auf Raumtemperatur (RT) equilibriert. Das Kit „Steady-Glo“-Luciferase Assay System (Promega Katalog Nr. E2520) wird verwendet. Die Luciferase Assay Reagenz wird aufgetaut und auf Raumtemperatur equilibriert bzw. frisch angesetzt (Luciferase Assay-Substrat in Luciferase Assay-Puffer gelöst). Das Medium wird von den Zellen abgesaugt. Es werden 100 μ l (bezogen auf 96 Loch-15 Platten) frisches Vollmedium pro Vertiefung zugegeben. Es werden 100 μ l (bezogen auf 96 Loch-Platten) Luciferase Assay-Reagenz zugegeben und 5 min bei RT inkubiert. Nun wird die Lumineszenz gemessen. Für 384 Loch-Platten werden die pipettierten Mengen entsprechend reduziert.
- 20 Die Messwerte werden ins Verhältnis zur Kontrolle gesetzt und dann aus mehreren Messwerten der IC50 bestimmt.

Die sich für die erfindungsgemäßen Verbindungen ergebenden IC50-Werte sind Tabelle 1 zu entnehmen.

25

Tabelle 1:

Beispiel	IC50 [nM]
1 (1)	800
2 (1)	1000
3 (3)	60
3 (4)	60
3 (26)	600

3 (30)	200
3 (33)	300
3 (36)	250
3 (40)	350
3 (54)	900
3 (55)	900
3 (59)	150
3 (66)	800
4 (9)	1000
8	1100
8 (2)	1000
11	100
11 (2)	100
11 (3)	4
11 (4)	60
11 (5)	100
11 (6)	700
11 (7)	1000
11 (8)	200
11 (10)	800
11 (11)	700
11 (12)	1000

Die nachfolgenden Synthesebeispiele dienen lediglich der exemplarischen Erläuterung ohne den Gegenstand der Erfindung auf selbige zu beschränken.

5 Beispiel I

2-(4-Chlorphenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin

Zu 15,9 g 2-Chlor-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin in 210 ml Toluol werden bei höchstens 10°C 19,7 g 4-Chloranilin in 70 ml Ethanol innerhalb von 15 Minuten zugegeben. Es wird 30 Minuten bei 10°C nachgerührt, der Feststoff wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und

10 getrocknet.

Ausbeute: 19,0 g (84 % der Theorie), Smp: 224-226°C

Analog Beispiel I wird folgende Verbindung erhalten:

- 5 (1) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin, Smp: 240-242°C

Beispiel II

2-Chlor-4-methylamino-5-methoxycarbonyl-pyrimidin

- Zu 13 g 2,4-Dichlor-5-methoxycarbonyl-pyrimidin und 4,7 g Methylamin-hydrochlorid in
10 500 ml Aceton werden bei 0 bis 5°C innerhalb einer Stunde 19,1 g Kaliumcarbonat in 50 ml
Wasser zugetropft. Danach wird eine Stunde im Eisbad gerührt. Das Aceton wird im Vakuum
weitgehend abgezogen und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt.
Anschließend wird die Wasserphase noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten
organischen Phasen werden getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch
15 Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (2:1) getrennt.

Ausbeute: 8,8 g (69 % der Theorie), Smp: 121°C

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

- 20 (1) 2-Chlor-4-methylamino-5-trifluormethyl-pyrimidin, Smp: 123°C
(2) 2-Chlor-4-methylamino-5-cyan-pyrimidin, Smp: 161°C
(3) 2-Chlor-4-methylamino-5-methylaminosulfonyl-pyrimidin
Hergestellt aus 2,4-Dichlor-5-chlorsulfonyl-pyrimidin und Methylamin in Methylenchlorid bei
-15°C, R_f-Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 20:1)
25 (4) 2-Chlor-4-methylamino-5-methylsulfonyl-pyrimidin, Smp: 130°C
(5) 2-Chlor-4-methylamino-5-(4-methoxybenzylsulfonyl)-pyrimidin, R_f-Wert: 0,62 (Kieselgel;
Cyclohexan/Essigester = 2:1)
(6) 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-nitro-6-dimethylamino-pyrimidin
Ausgangsmaterial: 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-nitro-6-chlor-pyrimidin, Smp: 128-
30 132°C
(7) 2-Methylsulfonyl-4,6-bis(methylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 193-196°C
(8) 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-nitro-6-amino-pyrimidin, Smp: 279-281°C
(9) 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-nitro-6-methoxy-pyrimidin, Smp: 140°C

Beispiel III3-(tert.Butyloxycarbonylaminomethyl)-4-chlor-anilina) 2-Aminomethyl-4-chlor-nitrobenzol

- 5 Hergestellt aus 3-Cyan-4-chlor-nitrobenzol durch Umsetzung mit Boran-Dimethylsulfid in Tetrahydrofuran.

R_f-Wert: 0,18 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

b) 3-(tert.Butyloxycarbonylaminomethyl)-4-chlor-nitrobenzol

Hergestellt aus 3-Cyan-4-chlor-nitrobenzol durch Umsetzung mit Pyrrokohlensäure-di-

- 10 tert.butylester in Dioxan/Natronlauge, Smp: 77°C

c) 3-(tert.Butyloxycarbonylaminomethyl)-4-chlor-anilin

Hergestellt aus 3-(tert.Butyloxycarbonylaminomethyl)-4-chlor-nitrobenzol durch Hydrierung in Methanol bei Raumtemperatur in Gegenwart von Platin auf Kohle, Smp: 75-77°C

15 Beispiel IV

4-(tert.Butyloxycarbonylaminomethyl)-anilin

Hergestellt aus 4-(tert.Butyloxycarbonylaminomethyl)-nitrobenzol durch Hydrierung in Methanol bei Raumtemperatur in Gegenwart von Palladium/Kohle (10 % Palladium).

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

20

Beispiel V3-[2-(tert.Butyloxycarbonylamino)ethoxy]-anilina) 3-[2-(tert.Butyloxycarbonylamino)ethoxy]-nitrobenzol

Hergestellt aus 3-(2-Aminoethoxy)-nitrobenzol-hydrochlorid durch Umsetzung mit

- 25 Pyrrokohlensäure-di-tert.butylester in Dioxan in Gegenwart von wäßriger Natronlauge, R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

b) 3-[2-(tert.Butyloxycarbonylamino)ethoxy]-anilin

Hergestellt aus 3-[2-(tert.Butyloxycarbonylamino)ethoxy]-nitrobenzol durch Hydrierung in Methanol bei Raumtemperatur in Gegenwart von Platin/Kohle, R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel;

- 30 Petrolether/Essigester = 1:1)

Beispiel VI4-[2-(tert.Butyloxycarbonylamino)ethoxy]-anilin

a) 4-[2-(tert.Butyloxycarbonylamino)ethoxy]-nitrobenzol

Hergestellt analog der Verbindung des Beispiels Va), R_f-Wert: 0,18 (Reversed Phase

Kieselgel; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 6:4)

b) 4-[2-(tert.Butyloxycarbonylamino)ethoxy]-anilin

5 Hergestellt analog der Verbindung des Beispiels Vb), R_f-Wert: 0,13 (Kieselgel;

Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Beispiel VII2-Methylsulfinyl-4-methylamino-5-phenyl-pyrimidin und 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-10 5-phenyl-pyrimidina) 2-Methylsulfonyl-4-chlor-5-phenyl-pyrimidin

Hergestellt aus 2-Methylsulfonyl-4-hydroxy-5-phenyl-pyrimidin durch Umsetzung mit

Phosphoroxychlorid bei Rückflußtemperatur, Smp: 99°C

b) 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-phenyl-pyrimidin

15 Hergestellt aus 2-Methylsulfonyl-4-chlor-5-phenyl-pyrimidin durch Umsetzung mit Methylamin

in Ethanol bei 90°C, R_f-Wert: 0,63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

c) 2-Methylsulfinyl-4-methylamino-5-phenyl-pyrimidin und 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-phenyl-pyrimidin

Hergestellt aus 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-phenyl-pyrimidin durch Umsetzung mit

20 3-Chlor-peroxybenzoësäure in Methylenchlorid, R_f-Wert: 0,33 und 0,43 (Kieselgel;

Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Beispiel VIII2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-chlor-pyrimidin25 a) 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-chlor-pyrimidin

Hergestellt aus 2-Methylsulfonyl-4,5-dichlor-pyrimidin durch Umsetzung mit Methylamin in Ethanol bei 90°C, Smp: 241°C, R_f-Wert: 0,59 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

b) 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-chlor-pyrimidin

Hergestellt aus 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-chlor-pyrimidin durch Umsetzung mit

30 Natriumperjodat in Eisessig/Wasser, R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel IX

2-Methylsulfinyl-4-methylamino-5-methoxy-pyrimidin und 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-methoxy-pyrimidin

a) 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-methoxy-pyrimidin

Hergestellt aus 2-Methylsulfonyl-4-chlor-5-methoxy-pyrimidin durch Umsetzung mit

- 5 Methylamin in Ethanol bei 90°C, R_f-Wert: 0,22 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

b) 2-Methylsulfinyl-4-methylamino-5-methoxy-pyrimidin und 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-methoxy-pyrimidin

Hergestellt aus 2-Methylsulfinyl-4-methylamino-5-methoxy-pyrimidin durch Umsetzung mit Natriumperjodat in Eisessig/Wasser, R_f-Wert: 0,24 und 0,39 (Kieselgel;

- 10 Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 20:1:0,1)

Beispiel X

2-Methylsulfinyl-4-methylamino-5-methyl-pyrimidin

a) 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-methyl-pyrimidin

- 15 Hergestellt aus 2-Methylsulfonyl-4-chlor-5-methyl-pyrimidin durch Umsetzung mit Methylamin in Ethanol bei 100°C, Smp: 134°C, R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 40:1)

b) 2-Methylsulfinyl-4-methylamino-5-methyl-pyrimidin

Hergestellt aus 2-Methylsulfinyl-4-methylamino-5-methyl-pyrimidin durch Umsetzung mit

- 20 3-Chlor-peroxybenzoësäure in Methylenchlorid, R_f-Wert: 0,23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 20:1:0,1)

Beispiel XI

2-Methylsulfinyl-4-methylamino-5-fluor-pyrimidin und 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-

- 25 5-fluor-pyrimidin

a) 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-fluor-pyrimidin

Hergestellt aus 2-Methylsulfonyl-4-chlor-5-fluor-pyrimidin durch Umsetzung mit Methylamin in Ethanol bei 100°C, R_f-Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 20:1:0,1)

- 30 b) 2-Methylsulfinyl-4-methylamino-5-fluor-pyrimidin und 2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-fluor-pyrimidin

- 42 -

Hergestellt aus 2-Methylsulfenyl-4-methylamino-5-fluor-pyrimidin durch Umsetzung mit 3-Chlor-peroxybenzoësäure in Methylenchlorid, R_F-Wert: 0,27 und 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

5 Beispiel XII

2,4-Dichlor-5-(4-methoxybenzylsulfenyl)-pyrimidin

a) 2-Methylsulfenyl-4-hydroxy-5-(4-methoxybenzylsulfenyl)-pyrimidin

Hergestellt aus 4-Methoxybenzylsulfenyl-essigsäuremethylester und Ameisensäureethylester in Gegenwart von Natrium und anschließender Umsetzung mit S-Methylisothioharnstoff-sulfat in

10 Ethanol, R_F-Wert: 0,4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 20:1:0,1)

b) 2,4-Dihydroxy-5-(4-methoxybenzylsulfenyl)-pyrimidin

Hergestellt aus 2-Methylsulfenyl-4-hydroxy-5-(4-methoxybenzylsulfenyl)-pyrimidin durch Behandeln mit Salzsäure, Smp: 277°C

15 c) 2,4-Dichlor-5-(4-methoxybenzylsulfenyl)-pyrimidin

Hergestellt aus 2,4-Dihydroxy-5-(4-methoxybenzylsulfenyl)-pyrimidin durch Behandeln mit Phosphoroxychlorid in Gegenwart von N,N-Diethylaniolin, R_F-Wert: 0,78 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

20 Beispiel XIII

2-Methylsulfinyl-4,6-bis-(methylamino)-5-nitro-pyrimidin

Hergestellt aus 2-Methylsulfenyl-4,6-bis(methylamino)-5-nitro-pyrimidin durch Umsetzung mit m-Chlorperbenzoësäure, R_F-Wert: 0,36 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 3:1)

25 Beispiel XIV

2-Methylsulfinyl-4-methylamino-5-nitro-6-amino-pyrimidin

Hergestellt aus 2-Methylsulfenyl-4-methylamino-5-nitro-6-amino-pyrimidin durch Umsetzung mit m-Chlor-perbenzoësäure, Smp: 229-234°C

30 Beispiel XV

2-Methylsulfinyl-4-methylamino-5-nitro-6-dimethylamino-pyrimidin

Hergestellt aus 2-Methylsulfenyl-4-methylamino-5-nitro-6-dimethylamino-pyrimidin durch Umsetzung mit m-Chlorperbenzoësäure, R_f-Wert: 0,33 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

5 Beispiel XVI

2-Methylsulfonyl-4-methylamino-5-nitro-6-methoxy-pyrimidin

Hergestellt aus 2-Methylsulfenyl-4-methylamino-5-nitro-6-methoxy-pyrimidin durch Umsetzung mit Natriumperjodat in Essigsäure, R_f-Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid)

10 Beispiel 1

2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin

6,47 g 2-Chlor-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin und 11,7 g 3,4-Dichlor-anilin werden in 60 ml Sulfolan innerhalb von 45 Minuten in einem Ölbad auf 160°C erhitzt. Nach 40 Minuten Röhren bei dieser Temperatur wird abgekühlt und das Reaktionsgemisch auf 600 ml Eiswasser gegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Der Rückstand wird eine Stunde mit 100 ml Essigester gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Essigester gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 9,8 g (90 % der Theorie), Smp: 271-273°C

20 Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 235-237°C
- (2) 2-Phenylamino-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 266°C
- (3) 2-(4-Chlor-3-fluor-phenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 246°C
- (4) 2-[N-(4-Chlorphenyl)-methylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 180°C

25 (5) 2-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 232°C

(6) 2-(2-Trifluormethylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 134°C

(7) 2-(3,4,5-Trichlorphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 307°C

(8) 2-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 243°C

(9) 2-(N-Methyl-phenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 128°C

30 (11) 2-(2-Methylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 242°C

(12) 2-(3-Methylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 254°C

(15) 2-(4-Methylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 238°C

(16) 2-(2-Methoxyphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 247°C

- (17) 2-(3-Methoxyphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 174°C
- (18) 2-(4-Methoxyphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 239°C
- (19) 2-(4-Bromophenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 235°C
- (20) 2-(4-Fluorophenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 210°C
- 5 (21) 2-(2-Chlorophenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 190°C
- (22) 2-(3-Cyanophenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 250-255°C
- (23) 2-[4-(Dimethylamino)phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 253°C
- (24) 2-(3-Trifluormethylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 179°C
- (25) 2-(3-Chlorophenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 244°C
- 10 (26) 2-(4-Trifluormethylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 257°C
- (27) 2-(4-Jodphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 259°C
- (28) 2-(3,4-Difluorophenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 256°C
- (29) 2-(3,4-Dimethylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 245°C
- (30) 2-(4-Chlor-3-trifluormethylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 239°C
- 15 (31) 2-(4-Chlor-3-methylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 247°C
- (32) 2-(4-Chlor-3-cyanophenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 280-283°C
- (33) 2-(3-Brom-4-chlorophenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 265°C
- (34) 2-[3-(tert.Butyloxycarbonylaminomethyl)-4-chlorophenylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin
- 20 Durchführung in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin, Smp: 195°C
 - (36) 2-(4-Chlorophenylamino)-4-dimethylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 198°C
 - (40) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-dimethylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 208°C
 - (41) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-methylamino-5-nitro-6-methyl-pyrimidin, Smp: 220-222°C
 - (43) 2-(3-Trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-amino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin
- 25 5-nitro-pyrimidin, Smp: 242-243°C
 - (45) 2-[4-(tert.Butyloxycarbonylaminomethyl)-phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin Durchführung in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin, Smp: 260°C
 - (47) 2-[4-[2-(tert.Butyloxycarbonylamoно)ethyl]-phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin
- 30 Durchführung in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin, R_f-Wert: 0,52 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

- (48) 2-[3-(Aminomethyl)-phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin-dihydrochlorid,
Smp: >350°C, R_f-Wert: 0,58 (Reversed Phase Kieselgel; Acetonitril/Wasser = 1:1 mit 1 %
Trifluoressigsäure)
- (49) 2-(4-Azidophenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin
- 5 Durchführung in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin, R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel;
Petrolether/Essigester = 4:1), Massenspektrum: M⁺ = 286
- (53) 2-[3-[2-(tert.Butyloxycarbonylamino)ethoxy]phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-
pyrimidin
Durchführung in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin, Smp: 193°C
- 10 (54) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-6-methyl-pyrimidin, Smp: 196-201°C
- (55) 2-[4-[2-(tert.Butyloxycarbonylamino)ethyl]-phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-
pyrimidin
Durchführung in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin, Smp: 70-71°C
- (57) 2-(4-Ethylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 228°C
- 15 (58) 2-(4-Isopropylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 236°C
- (59) 2-(4-Phenoxyphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 227°C
- (60) 2-(5-Indanylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 233°C
- (61) 2-(4-Butoxyphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 211°C
- (62) 2-(4-tert.Butylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 229°C
- 20 (63) 2-(4-Ethoxyphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 220°C
- (64) 2-(4-Morpholinophenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 253°C
- (65) 2-(4-Benzylxyloxyphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 246°C
- (66) 2-(4-Acetylamino-phenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 289°C
- (67) 2-(3-Nitrophenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 269°C
- 25 (68) 2-(4-Biphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 300-302°C
- (69) 2-(4-Methylsulfenyl-phenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 250°C
- (70) 2-(2-Naphthylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 286°C
- (71) 2-(4-Acetylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 295°C
- (72) 2-(4-Aminosulfonyl-phenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 323°C
- 30 (73) 2-(3-Aminocarbonyl-phenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 317°C
- (74) 2-[3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp:
218°C

- (75) 2-[4-(2-Methoxycarbonylethyl)phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 211°C
- (76) 2-(3-Ethoxycarbonylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 201-202°C
- (78) 2-[4-(2-tert.Butoxycarbonylaminoethoxy)phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin
- 5 Durchführung in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin, Smp: 205-207°C, R_f-Wert: 0,37
 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 20:1:0,1)
 (85) 2-(4-Butylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 207°C
 (86) 2-(4-Trifluormethoxyphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 201°C
 (87) 2-(3-Ethynylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 239°C
- 10 (88) 2-[4-(Ethoxycarbonylmethyl)phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 226°C
 (89) 2-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 138-140°C
 (90) 2-(Pentafluorophenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 212-215°C
 (91) 2-(3-Carboxyphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: >380°C (Zers.),
 Massenspektrum: M⁺ = 289
- 15 (92) 2-[(4-Methylsulfonylaminophenyl)amino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, R_f-Wert:
 0,78 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:4), Massenspektrum: M⁺ = 338
 (95) 2-(3-Azido-4-chlorphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, R_f-Wert: 0,42
 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)
 (97) 2-(4-Chlor-3-jodphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 252-254°C
- 20
- Beispiel 2
- 2-(4-Chlorphenylamino)-4-methylamino-5-amino-pyrimidin
- 3,0 g 2-(4-Chlorphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin werden in 300 ml Methanol und 150 ml Dimethylformamid in Gegenwart von 1 g Platin auf Kohle (5 % Platin) eine Stunde
- 25 bei einem Wasserstoffdruck von 50 psi hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird mit 40 ml Wasser versetzt und 30 Minuten gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 2,27 g (85 % der Theorie), Smp: 188-190°C

30 Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-amino-pyrimidin, Smp: 225-227°C
 (2) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-isopropylamino-5-amino-pyrimidin, Smp: 160°C

- (3) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-butylamino-5-amino-pyrimidin, Smp: 144°C
- (4) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-[3-(dimethylamino)propylamino]-5-amino-pyrimidin, Smp: 113-115°C
- (6) 2-(4-Chlor-2-fluorophenylamino)-4-methylamino-5-amino-pyrimidin, Smp: 210°C
- 5 (7) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-methoxyethylamino)-5-amino-pyrimidin, Smp: 177°C
- (8) 2-(4-tert.Butylphenylamino)-4-methylamino-5-amino-pyrimidin, Smp: 213°C
- (9) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-dimethylamino-5-amino-pyrimidin, R_F-Wert: 0,71
(Kieselgel; Essigester/Methanol = 9:1)
- (10) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-ethylamino-5-amino-pyrimidin, Smp: 170°C
- 10 (11) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-[(2-dimethylamino-ethyl)amino]-5-amino-pyrimidin, R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel; Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:1)
- (12) 2-(2-Chlorphenylamino)-4-methylamino-5-amino-pyrimidin, Smp: 236°C
- (13) 2-Phenylamino-4-methylamino-5-amino-pyrimidin, Smp: 156°C
- (14) 2-(3-Chlorphenylamino)-4-methylamino-5-amino-pyrimidin, Smp: 169°C
- 15 (15) 2-(3,4-Dimethylphenylamino)-4-methylamino-5-amino-pyrimidin, Smp: 172°C
- (16) 2-(5-Indanylamino)-4-methylamino-5-amino-pyrimidin, Smp: 163°C

Beispiel 3

- 2-(4-Chlorphenylamino)-4-methylamino-5-formylamino-pyrimidin
- 20 200 mg 2-(4-Chlorphenylamino)-4-methylamino-5-amino-pyrimidin werden in 5 ml Ameisensäure 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene eingeengt und anschließend der Rückstand mit 15 ml Wasser verrührt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, mit 15 ml Ethanol kurz aufgekocht, abgekühlt, erneut abgesaugt und nach Waschen mit heißem Ethanol getrocknet.
 - 25 Ausbeute: 71 mg (34 % der Theorie), Smp: 250-253°C

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-formylamino-pyrimidin, Smp: 250-251°C
- 30 (2) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-[(bis-methylsulfonyl)amino]-pyrimidin
Durchführung mit Methansulfonylchlorid/Pyridin, Smp: 226-228°C
- (3) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-methylsulfonylamino-pyrimidin
Durchführung mit Methansulfonylchlorid/Pyridin, Smp: 263-266°C

- (4) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-acetylamino-pyrimidin
Durchführung mit Acetanhydrid/Triethylamin, Smp: 267°C
- (7) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[2-(acetylamino)ethylamino]-5-nitro-pyrimidin
Durchführung mit Acetanhydrid/Triethylamin, Smp: 224-226°C
- 5 (8) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[2-(methansulfonylamino)ethylamino]-5-nitro-pyrimidin
Durchführung mit Methansulfonylchlorid/Triethylamin, Smp: 231-235°C
- (9) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[3-(acetylamino)propylamino]-5-nitro-pyrimidin
Durchführung mit Acetanhydrid/Pyridin, R_f-Wert: 0,44 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)
- 10 (10) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[3-(methansulfonylamino)propylamino]-5-nitro-pyrimidin
Durchführung mit Methansulfonylchlorid/Pyridin, R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel;
Methylenechlorid/Methanol = 9:1)
(11) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[4-(acetylamino)butylamino]-5-nitro-pyrimidin, Durchführung
mit Acetanhydrid/Pyridin, R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)
- 15 (12) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[4-(methansulfonylamino)butylamino]-5-nitro-pyrimidin
Durchführung mit Acetanhydrid/Pyridin, R_f-Wert: 0,56 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol
= 9:1)
(15) 2-(3-Methylsulfonylaminomethyl-4-chlor-phenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin
Durchführung mit Methansulfonsäurechlorid/Triethylamin, Smp: 250°C
- 20 (17) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-ethylsulfonylamino-pyrimidin
Durchführung mit Ethylsulfonsäurechlorid/Pyridin, Smp: 239-241°C
- (18) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-isopropylsulfonylamino-pyrimidin
Durchführung mit Isopropylsulfonsäurechlorid/Pyridin, Smp: 185-187°C
- (19) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-butylsulfonylamino-pyrimidin
- 25 Durchführung mit Butylsulfonsäurechlorid/Pyridin, Smp: 190-192°C
(20) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-phenylsulfonylamino-pyrimidin
Durchführung mit Phenylsulfonsäurechlorid/Pyridin, Smp: 228-230°C
- (21) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-benzylsulfonylamino-pyrimidin
Durchführung mit Benzylsulfonsäurechlorid/Pyridin, Smp: 233-235°C
- 30 (22) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-dimethylsulfamoylamino-pyrimidin
Durchführung mit Dimethylsulfamoylchlorid/Pyridin, R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel;
Essigester/Methanol = 20:1)
(23) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-trifluormethylsulfonylamino-pyrimidin

- (24) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-propionylamino-pyrimidin
Durchführung mit Propionsäurechlorid/Pyridin, R_f-Wert: 0,61 (Kieselgel;
Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:0,1)
- (25) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(dimethylphosphinylamino)-pyrimidin
- 5 Durchführung mit Dimethylphosphinsäurechlorid/Pyridin, Smp: 258°C
- (26) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(imidazolidin-2-on-1-yl)-pyrimidin
Durchführung mit 2-Chlorethylisocyanat/Dimethylformamid und anschließender Behandlung
mit Kalium-tert.butylat, Smp: 271°C, R_f-Wert: 0,17 (Kieselgel; Essigester)
- (27) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-isobutyrylamino-pyrimidin
- 10 Durchführung mit Isobuttersäurechlorid/Pyridin, Smp: 284-286°C
- (28) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-butylcarbonylamino-pyrimidin
Durchführung mit Valeriansäurechlorid/Pyridin, Smp: 260-263°C
- (29) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-benzoylamino-pyrimidin
Durchführung mit Benzoylchlorid/Pyridin, Smp: 265-267°C
- 15 (30) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-morpholinocarbonylamino-pyrimidin
Durchführung mit Morpholinocarbonylchlorid/Pyridin, R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel;
Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:0,1))
- (31) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(2-carboxyethylcarbonylamino)-pyrimidin
Durchführung mit Bernsteinsäureanhydrid, Smp: 243°C
- 20 (32) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(1-imino-ethylamino)-pyrimidin
Durchführung mit Acetimidsäure-ethylester/Hydrochlorid/Triethylamin in Tetrahydrofuran.
Smp: 241°C
- (33) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-
pyrimidin
- 25 Durchführung mit 3-Chlorpropylisocyanat und anschließender Behandlung mit Kalium-
tert.butylat, R_f-Wert: 0,23 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 4:1)
- (34) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(dimethylamino-methylenimino)-pyrimidin
Durchführung mit Dimethylformamid-dimethylacetal, R_f-Wert: 0,72 (Aluminiumoxid;
Essigester/Methanol = 9:1)
- 30 (35) 2-(4-Chlor-2-fluorophenylamino)-4-methylamino-5-(imidazolidin-2-on-1-yl)-pyrimidin
Durchführung mit 2-Chlorethylisocyanat und anschließender Behandlung mit Kalium-
tert.butylat, Smp: 249°C

(36) 2-(4-Chlor-2-fluorphenylamino)-4-methylamino-5-(N,N-dimethylcarbamoyl-amino)-pyrimidin

Durchführung mit N,N-Dimethylcarbamidsäurechlorid/Pyridin, Smp: 300°C

(37) 2-(4-Chlor-2-fluorphenylamino)-4-methylamino-5-(morpholinocarbonylamino)-pyrimidin

5 Durchführung mit Morphinocarbonylchlorid/Pyridin, R_f-Wert: 0,34 (Kieselgel;
Essigester/Methanol = 9:1)

(38) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-phenoxy carbonylamino-pyrimidin

Durchführung mit Chlorameisensäurephenylester/Pyridin in Tetrahydrofuran, Smp: 306°C

(39) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-ethylaminocarbonylamino-pyrimidin

10 Durchführung mit Ethylisocyanat, Smp: 333-335°C

(40) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-aminocarbonylamino-pyrimidin

Durchführung mit Kaliumcyanat/Essigsäure, R_f-Wert: 0,42 (Reversed Phase Kieselgel;
Actonitrit/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

(41) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(N,N-dimethylcarbamoylamino)-pyrimidin

15 Durchführung mit N,N-Dimethylcarbamidsäurechlorid/Pyridin, Smp: 319-322°C

(42) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-ethoxycarbonylamino-pyrimidin

Durchführung mit Chlorameisensäureethylester/Pyridin in Tetrahydrofuran, Massenspektrum:
 $M^+ = 355/357/359$

(43) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-methoxycarbonylamino-pyrimidin

20 Durchführung mit Chlorameisensäuremethylester/Pyridin in Tetrahydrofuran, Smp: 303-305°C
(44) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-isopropoxycarbonylamino-pyrimidin, Smp:
324-326°C

(45) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-benzyloxycarbonylamino-pyrimidin, R_f-
Wert: 0,60 (Aluminiumoxid; Essigester/Methanol = 4:1)

25 (46) 2-(4-Chlor-2-fluorphenylamino)-4-methylamino-5-acetylamino-pyrimidin, R_f-Wert: 0,50
(Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

(47) 2-(4-Chlor-2-fluorphenylamino)-4-methylamino-5-[(bis-methansulfonyl)amino]pyrimidin,
Smp: 232-234°C

(48) 2-(4-Chlor-2-fluorphenylamino)-4-methylamino-5-methansulfonylamino-pyrimidin, Smp:

30 204-206°C

(49) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-methoxyethylamino)-5-(morpholinocarbonylamino)-
pyrimidin, Smp: 182°C

- (53) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-[(3-dimethylaminopropyl)amino]-5-(morpholinocarbonylamino)-pyrimidin, Smp: 240°C
- (54) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-dimethylamino-5-(morpholinocarbonylamino)-pyrimidin, Smp: 340°C
- 5 (55) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-ethylamino-5-(morpholinocarbonylamino)-pyrimidin, R_f-Wert: 0,47 (Kieselgel; Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:1)
- (56) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-[(2-dimethylamino-ethyl)amino]-5-(morpholinocarbonylamino)-pyrimidin, R_f-Wert: 0,83 (Kieselgel; Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 3:2:1)
- 10 (57) 2-(2-Chlorphenylamino)-4-methylamino-5-(morpholinocarbonylamino)-pyrimidin, Smp: 264°C, R_f-Wert: 0,57 (Kieselgel; Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:1)
- (58) 2-Phenylamino-4-methylamino-5-(morpholinocarbonylamino)-pyrimidin, Smp: 250°C
- (59) 2-(3-Chlorphenylamino)-4-methylamino-5-(morpholinocarbonylamino)-pyrimidin, Smp: 295°C
- 15 (60) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-methylamino-5-(morpholinocarbonylamino)-pyrimidin, Smp: 321°C
- (61) 2-(3,4-Dimethylphenylamino)-4-methylamino-5-(morpholinocarbonylamino)-pyrimidin, R_f-Wert: 0,47 (Kieselgel; Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:1)
- (62) 2-(5-Indanylamino)-4-methylamino-5-(morpholinocarbonylamino)-pyrimidin, R_f-Wert: 0,48 (Kieselgel; Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:1), Massenspektrum: M⁺ = 368
- (63) 2-(4-tert.Butylphenylamino)-4-methylamino-5-(morpholinocarbonylamino)-pyrimidin, R_f-Wert: 0,51 (Kieselgel; Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:1), Massenspektrum: (M+H)⁺ = 385
- 25 (64) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(phenoxythiocarbonylamino)-pyrimidin, R_f-Wert: 0,78 (Kieselgel; Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:1)
- (65) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-[(ethoxycarbonylmethyl)aminocarbonylamino]-pyrimidin Durchführung mit Isocyanatoessigsäureethylester, Smp: 304°C
- 30 (66) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-trifluoracetylaminopyrimidin, Smp: 222°C
- (67) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(imidazolidin-2,4-dion-3-yl)-pyrimidin Hergestellt aus der Verbindung des Beispiels 3(65) durch Behandeln mit Natriummethylat in Methanol, Smp: 301°C

Beispiel 42-(4-Chlorphenylamino)-4-cyclopropylamino-5-nitro-pyrimidin

Zu 1 g 2-(4-Chlorphenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin in 10 ml Dimethylformamid

- 5 werden 0,93 g Cyclopropylamin zugegeben und 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Es werden 30 ml Wasser zugegeben, der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0,81 g (82 % der Theorie), Smp: 238-240°C

- 10 Analog Beispiel 4 werden folgenden Verbindungen erhalten:

- (1) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-propylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 223-225°C
(2) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-butylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 190-192°C
(3) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-ethylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 222-225°C
15 (4) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-isopropylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 207-210°C
(5) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-allylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 185-187°C
(6) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-propargylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 190-192°C
(7) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-isopropylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 226°C
(8) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-butylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 156-157°C
20 (9) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-[3-(dimethylamino)propylamino]-5-nitro-pyrimidin, Smp:
168-170°C
(10) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-hydroxyethylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 196°C
(11) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-methoxyethylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 165°C
(12) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-[2-(dimethylamino)ethylamino]-5-nitro-pyrimidin, Smp:
25 175-176°C
(13) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-morpholinoethylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 190°C
(14) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-[4-(dimethylamino)butylamino]-5-nitro-pyrimidin, Smp:
110°C
(15) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-pyrrolidino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 204-206°C
30 (16) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-morpholino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 218-220°C
(17) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-methylpiperazino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 178-180°C
(18) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-diethylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 173-175°C
(19) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-hydroxyethylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 226-228°C

- (20) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-methoxyethylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 153-155°C
(21) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[2-(dimethylamino)ethylamino]-5-nitro-pyrimidin, Smp: 179-181°C
(22) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-aminoethylamino)-5-nitro-pyrimidin, R_f-Wert: 0,30
- 5 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:0,1)
(23) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-benzylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 212-215°C
(24) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-phenylethylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 210-212°C
(25) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-hydroxybutylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 178-182°C
(26) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-piperazino-5-nitro-pyrimidin, R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel;
- 10 Methylenechlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:0,1)
(27) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-hydroxypropylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 190-194°C
(28) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-methoxypropylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 148-150°C
(29) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-cyanethylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 203°C
(30) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[3-(dimethylamino)propylamino]-5-nitro-pyrimidin, Smp: 148-
- 15 150°C
(31) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[4-(dimethylamino)butylamino]-5-nitro-pyrimidin, Smp: 131-132°C
(32) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-aminopropylamino)-5-nitro-pyrimidin, R_f-Wert: 0,28
(Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:0,1)
- 20 (33) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-aminobutylamino)-5-nitro-pyrimidin, R_f-Wert: 0,30
(Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:0,1)
(34) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(ethoxycarbonylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 202-204°C
(35) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[2-(ethoxycarbonyl)ethylamino]-5-nitro-pyrimidin, Smp: 163-
- 25 165°C
(36) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[3-(ethoxycarbonyl)propylamino]-5-nitro-pyrimidin, Smp:
133-135°C
(42) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2,2,2-trifluorethylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 183-185°C
- 30 (43) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(1-azeridinyl)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 220-223°C
(44) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(1-aziridinyl)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 198-200°C
(45) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-ethylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 225°C

(46) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-[(2-ethoxycarbonyl-ethyl)amino]-5-nitro-pyrimidin, Smp:
137°C

(47) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-chlorethylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 272-274°C

5 Beispiel 5

2-(3-Aminomethyl-4-chlor-phenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin-dihydrochlorid

Zu 2 g 2-[3-(tert.Butyloxycarbonylaminomethyl)-4-chlor-phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin in 60 ml Essigester werden 10 ml 4N Salzsäure zugesetzt und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und mehrfach mit Essigester gewaschen.

10 Ausbeute: 560 mg (30 % der Theorie), mp: >350°C, R_f-Wert: 0,63 (Kieselgel;
Essigester/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen erhalten:

15 (1) 2-(4-Aminomethyl-phenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin-dihydrochlorid, Smp:
>340°C, R_f-Wert: 0,53 (Reversed Phase Kieselgel; Acetonitril/Wasser = 1:1 mit 1 %
Trifluoressigsäure)

(2) 2-[4-(2-Aminoethyl)-phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 220-223°C

(3) 2-[4-(2-Aminoethoxy)-phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin-dihydrochlorid x 1

20 H₂O, Smp: 280-282°C

Ber.: C 39,50 H 5,10 N 21,26 Cl 17,04

Gef.: 39,47 5,03 21,12 17,50

(4) 2-[3-(2-Aminoethoxy)-phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin-dihydrochlorid,

Smp: 270°C

25

Beispiel 6

2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-amino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin

650 mg 2-(3-Trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-amino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, 20 ml Tetrahydrofuran, 10 ml Wasser und 3,2 ml 1N Natronlauge werden 2

30 Stunden bei Raumtemperatur geführt und anschließend das Reaktionsgemisch mit 100 ml Wasser versetzt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 420 mg (83 % der Theorie), Smp: 222°C

Beispiel 72-(4-Chlorphenylamino)-4-(carboxymethylamino)-5-nitro-pyrimidin

Zu 4,5 g 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(ethoxycarbonylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin in 40 ml

Tetrahydrofuran werden 30 ml 1N Natronlauge sowie 20 ml Wasser gegeben und 3 Stunden

- 5 bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden unter Röhren 31 ml 1N Salzsäure zugesetzt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 4,14 g (100 % der Theorie), Smp: >300°C, R_f-Wert: 0,36 (Kieselgel;
Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 10 Analog Beispiel 7 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-carboxyethylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: >300°C
R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(2) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-carboxypropylamino)-5-nitro-pyrimidin, Smp: 258-260°C

- 15 (3) 2-[4-(2-Carboxyethyl)phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 260°C

(4) 2-[4-(Carboxymethyl)phenylamino]-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin, Smp: 286°C

- (5) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-[(2-carboxyethyl)amino]-5-nitro-pyrimidin, R_f-Wert: 0,16
(Kieselgel; Cyclohexan/Essigester/Methanol = 7:2:1)

- 20 Beispiel 8

2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(N-methyl-methylsulfonylamino)-pyrimidin

Zu 200 mg 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-methylsulfonylamino-pyrimidin und

80 mg Kaliumcarbonat in 3 ml Dimethylformamid werden 0,034 ml Methyljodid zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 20 ml Wasser

- 25 gegossen, der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 180 mg (87 % der Theorie), Smp: 196°C, R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel;

Essigester/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 8 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 30

(1) 2-[N-(3,4-Dichlorphenyl)-N-methylamino]-4-methylamino-5-(3-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-pyrimidin

Hergestellt aus der Verbindung des Beispiels 3(26) mit Natriumhydrid/Methyljodid, Smp:
203°C

(2) 2-[N-(3,4-Dichlorphenyl)-N-methylamino]-4-methylamino-5-(imidazolidin-2-on-1-yl)-pyrimidin

5 Hergestellt aus der Verbindung des Beispiels 3(26) mit Natriumhydrid/Methyljodid, R_f-Wert:
0,33 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 9:1)

(3) 2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-methylamino-5-[N-(morpholinocarbonyl)-N-methylamino]-pyrimidin

Hergestellt aus der Verbindung des Beispiels 3(30) mit Natriumhydrid/Methyljodid, Smp:

10 227°C

Beispiel 9

N-[2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-pyrimidin-5-yl]-2,2,2-trichloracetamidin

Zu 3,45 g 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-amino-pyrimidin in 50 ml Eisessig

15 werden 1,62 ml 2,2,2-Trichloracetimidsäure-methylester gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Feststoff abgesaugt, mit Eisessig gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 4,35 g (84 % der Theorie), R_f-Wert: 0,83 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 9:1),

Massenspektrum: M⁺ = 426/428/430/432/434

20

Beispiel 10

2-(4-Methylsulfinylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin und

2-(4-Methylsulfonylphenylamino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin

Zu 1,0 g 2-(4-Methylsulfinylphenylamino)-4-methylamino-5-nitropyrimidin in 30 ml

25 Methylenchlorid werden 1,23 g m-Chlorperoxybenzoësäure (Gehalt: 57-86 %) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (50:1) getrennt.

a) 2-(4-Methylsulfinylphenylamino)-4-methylamino-5-nitropyrimidin

30 Ausbeute: 28 mg (2,6 % der Theorie), Smp: 288°C, R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel;
Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 2-(4-Methylsulfonylphenylamino)-4-methylamino-5-nitropyrimidin

Ausbeute: 25 mg (2,2 % der Theorie), Smp: 323°C, R_f-Wert: 0,80 (Kieselgel;
Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel 11

- 5 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(pyrrolidinocarbonylamino)-pyrimidin
250 mg 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(phenoxy carbonylamino)-pyrimidin und
2,5 ml Pyrrolidin werden 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird
auf 20 ml Wasser gegeben, der Feststoff abgesaugt, mit Methanol verrührt, erneut abgesaugt
und getrocknet.
- 10 Ausbeute: 110 mg (46 % der Theorie), Smp: >350°C, R_f-Wert: 0,31 (Kieselgel;
Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:1)

Analog Beispiel 11 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 15 (1) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(piperidinocarbonylamino)-pyrimidin
Smp: 329°C
(2) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(4-methylpiperazinocarbonylamino)-
pyrimidin, Smp: 327°C
(3) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-[[(2-meth-
oxyethyl)amino]carbonylamino]-pyrimidin, Smp: 162°C, R_f-Wert: 0,41 (Kieselgel;
Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:1)
(4) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(hexamethyleniminocarbonylamino)-
pyrimidin, R_f-Wert: 0,54 (Kieselgel; Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:1),
Massenspektrum: M⁺ = 408/410/412
- 20 (5) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(diethylaminocarbonylamino)-pyrimidin,
Smp: 329°C
(6) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(piperazinocarbonylamino)-pyrimidin, Smp:
324°C
(7) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(4-acetyl piperazinocarbonylamino)-
pyrimidin, Smp: 301°C
- 25 (8) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-[[N-methyl-(2-hydroxyethyl)-
amino]carbonylamino]-pyrimidin, Smp: 325°C

(9) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(methylaminocarbonylamino)-pyrimidin,

Smp: 328°C

(10) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-[[N-methyl-(2-dimethylamino-ethyl)amino]carbonylamino]-pyrimidin, Smp: 326°C

5 (11) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-[[N-methyl-(3-dimethylaminopropyl)amino]carbonylamino]-pyrimidin, Smp: 324°C

(12) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(morpholinothiocarbonylamino)-pyrimidin,
R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel; Essigester), Massenspektrum: M⁺ = 410/412/414

10 Beispiel 12

2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(3-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-pyrimidin

300 mg 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-[[N-methyl-(2-hydroxyethyl)-amino]carbonylamino]-pyrimidin und 205 mg Triphenylphosphin in 6 ml Tetrahydrofuran werden mit 0,13 ml Azodicarbonsäurediethylester versetzt und über Nacht bei Raum-

15 temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak (19:1:0,5) gereinigt.
Ausbeute: 86 mg (30 % der Theorie), Smp: 350°C

Beispiel 13

20 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-(pyrrol-1-yl)-pyrimidin

0,5 g 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-methylamino-5-amino-pyrimidin und 0,15 ml 2,5-Dimethoxy-tetrahydrofuran werden in 25 ml Eisessig 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann 2 ½ Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule gereinigt.

25 Ausbeute: 0,34 g (56 % der Theorie), R_f-Wert: 0,66 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral, transdermal, intrathecal, inhalativ oder parenteral verabreicht werden und liegen hierbei als aktive Bestandteile in üblichen

30 Darreichungsformen vor, beispielsweise in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffs bestehen, wie beispielsweise Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien, transdermale Systeme etc.. Eine wirksame Dosis der

- erfindungsgemäßen Verbindungen liegt bei einer oralen Anwendung zwischen 1 und 5000, vorzugsweise zwischen 10 und 1000, besonders bevorzugt zwischen 10-100 mg/Dosis, bei intravenöser oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 100, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 mg/Dosis. Für die Inhalation sind erfindungsgemäß Lösungen geeignet,
- 5 die 0,01 bis 1,0, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 % Wirkstoff enthalten. Für die inhalative Applikation ist die Verwendung von Pulvern bevorzugt. Gleichfalls ist es möglich, die erfindungsgemäßen Verbindungen als Infusionslösung, vorzugsweise in einer physiologischen Kochsalzlösung oder Nährsalzlösung einzusetzen.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch
- 15 Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginäsäre, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat
- 20 erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur 25 Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

30 Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie

Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln,

- 5 wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethyldiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden

Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten

- 10 Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

15

Eine therapeutisch wirksame Tagesdosis beträgt zwischen 1 und 5000 mg, bevorzugt 100 - 1000 mg pro Erwachsener.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem

- 20 Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)

Tabletten

pro Tablette

25

Wirkstoff	100	mg
-----------	-----	----

Milchzucker	140	mg
-------------	-----	----

Maisstärke	240	mg
------------	-----	----

Polyvinylpyrrolidon	15	mg
---------------------	----	----

30

Magnesiumstearat	5	mg
------------------	---	----

	500	mg
--	-----	----

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, kretet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt.

- 5 Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B) Tabletten pro Tablette

	Wirkstoff	80	mg
10	Maisstärke	190	mg
	Milchzucker	55	mg
	Mikrokristalline Cellulose	35	mg
	Polyvinylpyrrolidon	15	mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23	mg
15	Magnesiumstearat	<u>2</u>	mg
		400	mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem

- 20 Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) Dragées pro Dragée

25	Wirkstoff	5	mg
	Maisstärke	41,5	mg
	Milchzucker	30	mg
	Polyvinylpyrrolidon	3	mg
30	Magnesiumstearat	<u>0,5</u>	mg
		80	mg

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat

- 5 werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

10 D) Kapseln pro Kapsel

Wirkstoff	50	mg
Maisstärke	268,5	mg
Magnesiumstearat	<u>1,5</u>	mg
15	320	mg

Substanz und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatinekapseln Größe 1 abgefüllt.

20 E) Ampullenlösung

Wirkstoff	50	mg
Natriumchlorid	50	mg
25 Aqua pro inj.	5	ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert
30 und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

F) Suppositorien

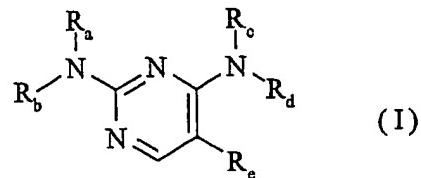
- 63 -

Wirkstoff	50 mg
Adeps solidus	<u>1650 mg</u>
	1700 mg

- 5 Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Trisubstituierte Pyrimidine der Formel (I),



5 worin

R_a ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

R_b eine durch die Reste R_1 bis R_5 substituierte Phenylgruppe, wobei

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C_{1-6} -Alkyl-, Hydroxy- oder C_{1-6} -Alkoxygruppe,

10 eine C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder (C_{3-7} -Cycloalkyl)alkylgruppe,

welche im Cycloalkylteil jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können,

eine C_{2-5} -Alkenyl-, C_{3-5} -Alkenyloxy-, C_{2-5} -Alkinyl- oder C_{3-5} -Alkinyloxygruppe, in denen der Vinyl- und Ethinylteil nicht mit einem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

15 eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl-, Arylalkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Arylalkylsulfenyl-, Arylalkylsulfinyl- oder Arylalkylsulfonylgruppe, eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl-, Methoxy-, Methylsulfenyl-, Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe,

20 eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl-, Ethoxy-, Ethylsulfenyl-, Ethylsulfinyl- oder Ethylsulfonylgruppe,

eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Azidogruppe,

25 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung zum Iminostickstoffatom durch den Rest W ersetzt ist, wobei

W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Formyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Cyan-imino-,
N-Alkoxycarbonyl-imino- oder N-Alkylsulfonyl-iminogruppe darstellt,
eine Formylamino-, N-Alkyl-formylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-
alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder N-Alkyl-alkylsulfonylaminogruppe,
eine Alkylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,
Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyangruppe,
eine Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe,
eine durch R₉ substituierte Alkyl- oder Alkoxygruppe, in denen
R₉ eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsulfenyl-,
Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,
Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige
Alkyleniminocarbonylgruppe,
15 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-
gliedrige Alkyleniminocarbonylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung
des Alkyleniminoteils durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend
erwähnt definiert ist,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-
gliedrige Alkyleniminogruppe,
20 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-
gliedrige Alkyleniminogruppe, in der eine zu dem Stickstoffatom benachbarte
Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-
gliedrige Alkyleniminogruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch
den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,
25 eine Formylamino-, N-Alkyl-formylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-
alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-,
Perfluoralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-perfluoralkylsulfonylamino-,
30 Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Cyanamino- oder N-Alkyl-
cyanaminogruppe bedeutet,
R₂ und R₃ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder
Jodatome, Alkyl-, Alkoxy-, Fluoralkyl-, Fluoralkoxy- oder Cyangruppen oder

R₂ zusammen mit R₃, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Methylendioxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C₃-6-Alkylengruppe, in der eine Methylengruppe durch den Rest W' ersetzt sein kann, wobei W' die für W vorstehend erwähnten Bedeutungen aufweist und zusätzlich eine Trifluoracetyliminogruppe darstellt, eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyanogruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-diylen gruppe, wobei die vorstehend erwähnten 1,3-Butadien-1,4-diylen gruppen zusätzlich durch ein Fluor- oder Chloratom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl- oder Alkoxygruppe substituiert sein können,

R₄ und R₅ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratome oder R₄ zusammen mit R_a, sofern R₄ in o-Stellung zu dem durch R_a substituierten Stickstoffatom steht, auch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C₂-4-Alkylengruppe darstellen,

R_c eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch R₉ substituierte C₁-6-Alkylgruppe, wobei R₉ wie vorstehend erwähnt definiert ist, eine durch eine Fluormethyl-, Chlormethyl-, Brommethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte Methylgruppe,

eine C₃-7-Cycloalkyl-, (C₃-7-Cycloalkyl)alkyl- oder Arylalkylgruppe, eine C₃-5-Alkenyl- oder C₃-5-Alkinylgruppe, in denen der Vinyl- und Ethinylteil nicht mit dem Stickstoffatom der R_cNR_d-Gruppe verknüpft sein kann,

R_d ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, oder R_c zusammen mit R_d und dem mit ihnen verbundenen Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder eine 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

R_e eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Azidogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, wobei zusätzlich in dieser Alkyleniminogruppe eine CH₂ Gruppe in 4-Stellung

durch den Rest W ersetzt sein kann, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,

- eine Formylamino-, N-Alkyl-formylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Di(alkylcarbonyl)amino-, (C₃-7-Cycloalkyl)carbonylamino-, N-Alkyl-(C₃-7-cycloalkyl)carbonylamino-, (C₃-7-Cycloalkyl)alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-(C₃-7-cycloalkyl)alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylalkylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-Alkyl-heteroarylcarbonylamino-, Heteroarylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-heteroarylkylcarbonylamino-, Alkoxy carbonylamino-, N-Alkyl-alkoxy carbonylamino-, 10 Arylalkoxy carbonylamino-, N-Alkyl-arylalkoxy carbonylamino-, Aryloxy carbonylamino-, N-Alkyl-aryloxy carbonylamino-, (C₄-7-Cycloalkoxy)carbonylamino-, N-Alkyl-(C₄-7-cycloalkoxy)carbonylamino-, (C₃-7-Cycloalkyl)alkoxy carbonylamino-, N-Alkyl-(C₃-7-cycloalkyl)alkoxy carbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Di(alkylsulfonyl)amino-, C₃-7-Cycloalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-C₃-7-cycloalkylsulfonylamino-, (C₃-7-Cycloalkyl)alkylsulfonylamino-, N-Alkyl- 15 (C₃-7-cycloalkyl)alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Arylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylalkylsulfonylamino-, Heteroarylsulfonylamino-, N-Alkyl-heteroarylsulfonylamino-, Heteroarylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-heteroarylalkylsulfonylamino-, Cyanamino- oder N-Alkyl-cyanaminogruppe, wobei 20 zusätzlich die Alkylteile und Cycloalkylteile in den vorstehend erwähnten Gruppen durch den Rest R₉ substituiert sein können, wobei R₉ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und die Cycloalkylteile zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können, eine (C₅-7-Cycloalkyl)carbonylamino-, N-Alkyl-(C₅-7-cycloalkyl)carbonylamino-, (C₅-7-Cycloalkyl)alkylcarbonylamino- oder N-Alkyl- 25 (C₅-7-cycloalkyl)alkylcarbonylaminogruppe, in denen die Cycloalkylteile jeweils durch ein oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können und zusätzlich eine Methylengruppe in den Cycloalkylteilen der vorstehend erwähnten Gruppen durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist, eine C₂-5-Alkenylcarbonylamino-, N-Alkyl-C₂-5-alkenylcarbonylamino-, 30 C₂-5-Alkinylcarbonylamino-, N-Alkyl-C₂-5-alkinylcarbonylamino-, Perfluoralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-perfluoralkylcarbonylamino-, Perchloralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-perchloralkylcarbonylamino-, Perfluoralkylsulfonylamino- oder N-Alkyl-perfluoralkylsulfonylaminogruppe,

- eine gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Alkyleniminocarbonylamino- oder N-Alkyl-
- alkyleniminocarbonylaminogruppe, wobei der Alkyleniminoteil jeweils 4 bis 7-gliedrig ist,
- 5 eine gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Alkyleniminocarbonylamino- oder N-Alkyl-
- alkyleniminocarbonylaminogruppe, wobei der Alkyleniminoteil jeweils 6- oder 7-gliedrig ist und jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung des Alkyleniminoteils durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,
- 10 eine gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Alkyleniminothiocarbonylamino- oder N-Alkyl-
- alkyleniminothiocarbonylaminogruppe, wobei der Alkyleniminoteil jeweils 4 bis 7-gliedrig ist,
- eine gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Alkyleniminothiocarbonylamino- oder N-Alkyl-
- 15 alkyleniminothiocarbonylaminogruppe, wobei der Alkyleniminoteil jeweils 6- oder 7-gliedrig ist und jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung des Alkyleniminoteils durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,
- 20 eine R₇NR₈-CO-NR₆- oder R₇NR₈-SO₂-NR₆-Gruppe, in denen R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,
- R₇ und R₈ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder gegebenenfalls durch R₉ substituierte Alkylgruppen, oder
- R₆ und R₇ zusammen eine n-C₂₋₃-Alkylengruppe und
- 25 R₈ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch R₉ substituierte Alkylgruppe darstellen, wobei R₉ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
- eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Alkylgruppen substituierte Imidazolidin-2,4-dion-1-yl- oder Imidazolidin-2,4-dion-3-yl-Gruppe, wobei eine der Alkylgruppen durch R₉ substituiert sein kann,
- 30 eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Alkylgruppen substituierte 1,3-Dihydro-imidazol-2-on-1-yl-Gruppe, wobei eine der Alkylgruppen durch R₉ substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte 2,4-Dihydro-1,2,4-triazol-3-on-2-yl- oder 2,4-Dihydro-1,2,4-triazol-3-on-4-yl-Gruppe, wobei eine der Alkylgruppen durch R₉ substituiert sein kann,
eine (R₁₄NR₁₅)-R₁₃C=N-Gruppe, in der
5 R₁₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder C₃-7-Cycloalkylgruppe,
R₁₄ und R₁₅ jeweils unabhängig voneinander eine Alkylgruppe, oder
R₁₄ und R₁₅ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine
gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis
7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei
10 Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der eine
Methylengruppe in 4-Stellung durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie
vorstehend erwähnt definiert ist, und
R₁₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder C₃-7-Cycloalkylgruppe darstellen,
eine (R₁₈N=)CR₁₆-R₁₇N-Gruppe, in der
15 R₁₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, C₃-7-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder
Trichlormethylgruppe,
R₁₇ und R₁₈, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom
oder eine Alkylgruppe oder
R₁₆ und R₁₈ zusammen eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen
20 substituierte n-C₃-5-Alkylen gruppe und
R₁₇ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder
R₁₇ und R₁₈ zusammen eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen
substituierte n-C₂-4-Alkylen gruppe und
R₁₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder C₃-7-Cycloalkylgruppe darstellen,
25 eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierte
(R₁₉R₂₀PO)-NH-Gruppe, in der
R₁₉ und R₂₀, die gleich oder verschieden sein können, Alkyl- oder Arylgruppen
darstellen,
eine durch R₉ substituierte Alkyl- oder Alkoxygruppe, in denen R₉ wie vorstehend
30 erwähnt definiert ist,
eine Formyl-, Alkylcarbonyl-, 1-(Hydroxylimino)alkyl-, 1-(Alkoxyimino)alkyl-, Carboxy-,
Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder
Cyanogruppe,

- eine Sulfo-, Alkoxsulfonyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder
Dialkylaminosulfonylgruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige
Alkyleniminocarbonyl- oder Alkyleniminosulfonylgruppe,
- 5 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-gliedrige
Alkyleniminocarbonyl- oder Alkyleniminosulfonylgruppe, in der eine Methylengruppe
des Alkyleniminoteils in 4-Stellung durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie
vorstehend erwähnt definiert ist,
eine Heteroaryl- oder Heteroarylalkylgruppe,
- 10 eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Alkoxy-C(=NH)-
oder Alkylsulfonyl-C(=NH)-Gruppe,
eine R₁₀N=C(OR₁₁)-, R₁₀N=C(SR₁₁)-, R₁₀N=C(NHR₁₁)- oder R₁₀N=C(N-Alkyl-
NR₁₁)-Gruppe, in denen
R₁₀ und R₁₁ zusammen eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen
15 substituierte n-C₂₋₄-Alkylengruppe darstellen,
eine gegebenenfalls durch ein bis drei Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe oder
eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Alkoxycarbonyl- oder Arylalkoxycarbonylgruppe
substituierte Amidinogruppe, die an den Stickstoffatomen zusätzlich durch eine oder zwei
Alkylgruppen substituiert sein kann,
- 20 bedeuten, deren Tautomeren, deren Stereoisomere oder deren physiologisch verträglichen
Salze,
wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde,
unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine
Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R₂₁ monosubstituiert, durch R₂₂ mono- oder
25 di- oder trisubstituiert oder durch R₂₁ monosubstituiert und zusätzlich durch R₂₂ mono- oder
disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und
R₂₁ eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylamino- carbonyl-,
Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-,
Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-,
30 Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-,
Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-,
Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-,
N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-,

N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-,
N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-,
Dialkylaminosulfonyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder
4-Alkyl-piperazinogruppe und

- 5 R₂₂ eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom
darstellen, wobei zwei Reste R₂₂ sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome
gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Bu-
tadien-1,4-diylyengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,
unter den Heteroarylteilen ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring mit einer Iminogruppe,
10 einem Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring mit einem
Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein bis zwei Stickstoffatomen oder ein 5-gliedriger
heteroaromatischer Ring mit einer Iminogruppe und ein bis drei Stickstoffatomen oder ein
6-gliedriger heteroaromatischer Ring mit ein bis drei Stickstoffatomen zu verstehen ist, wobei
die vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe durch ein bis zwei
15 Alkylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,
sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und
Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

- 20 2. Trisubstituierte Pyrimidinderivate der Formel I nach Anspruch 1, worin
R_a ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,
R_b eine durch die Reste R₁ bis R₅ substituierte Phenylgruppe, wobei
R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,
eine C₁₋₆-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₆-Alkoxygruppe,
25 eine C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₅₋₆-Cycloalkoxy- oder (C₃₋₆-Cycloalkyl)alkylgruppe, welche
im Cycloalkylteil jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können,
eine C₂₋₅-Alkenyl-, C₃₋₅-Alkenyloxy-, C₂₋₅-Alkinyl- oder C₃₋₅-Alkinyloxygruppe, in
denen der Vinyl- und Ethinylteil nicht mit einem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,
eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl-, Arylalkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-,
30 Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-,
Arylalkylsulfenyl-, Arylalkylsulfinyl- oder Arylalkylsulfonylgruppe,
eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl-, Methoxy-, Methylsulfenyl-,
Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl-, Ethoxy-, Ethylsulfonyl-,
Ethylsulfinyl- oder Ethylsulfonylgruppe,
eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Azidogruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 5- bis 6-gliedrige
5 Alkyleniminogruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-gliedrige
Alkyleniminogruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung zum
Iminostickstoffatom durch den Rest W ersetzt ist, wobei
W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-
10 imino-, N-Formyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Cyan-imino-,
N-Alkoxycarbonyl-imino- oder N-Alkylsulfonyl-iminogruppe darstellt,
eine Formylamino-, N-Alkyl-formylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-
alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder N-Alkyl-alkylsulfonylamino-
eine Alkylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,
15 Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyangruppe,
eine Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe,
eine durch R₉ substituierte Alkyl- oder Alkoxygruppe, in denen
R₉ eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsulfonyl-,
Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,
20 Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige
Alkyleniminogruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-gliedrige
Alkyleniminogruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch den Rest W ersetzt
25 ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine Formylamino-, N-Alkyl-formylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-
alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-,
Perfluoralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-perfluoralkylsulfonylamino-,
Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Cyanamino- oder N-Alkyl-cy-
30 anaminogruppe darstellt,
R₂ und R₃ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder
Jodatome, Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Difluormethyl-,
Difluormethoxy- oder Cyangruppen oder

R₂ zusammen mit R₃, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte
Methyldioxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen
substituierte n-C₃-6-Alkylengruppe, in der eine Methylengruppe durch den Rest W'
ersetzt sein kann, wobei W' die für W vorstehend erwähnten Bedeutungen aufweist und
zusätzlich eine Trifluoracetyliminogruppe darstellt, eine gegebenenfalls durch ein
Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,
Alkoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyanogruppe substituierte 1,3-Butadien-
1,4-diylen gruppe, wobei die vorstehend erwähnten 1,3-Butadien-1,4-diylen gruppen
zusätzlich durch ein Fluor- oder Chloratom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl- oder
Alkoxygruppe substituiert sein können,
R₄ und R₅, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratome
darstellen,
R_c eine C₁-6-Alkylgruppe, welche durch eine oder mehrere Hydroxy-, Alkoxy-,
Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,
R_d ein Wasserstoffatom oder eine C₁-6-Alkylgruppe, und
R_e eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Azidogruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige
Alkyleniminogruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige
Alkyleniminogruppe, in der eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte
Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, wobei zusätzlich in
der Alkyleniminogruppe eine Methylengruppe in 4-Stellung zum Iminostickstoffatom
durch den Rest W ersetzt sein kann, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine Formylamino-, N-Alkyl-formylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-
alkylcarbonylamino-, Di(alkylcarbonyl)amino-, (C₃-7-Cycloalkyl)carbonylamino-,
N-Alkyl-(C₃-7-cycloalkyl)carbonylamino-, (C₃-7-Cycloalkyl)alkylcarbonylamino-,
N-Alkyl-(C₃-7-cycloalkyl)alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-
arylcycloniamino-, Arylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylkylcarbonylamino-,
Heteroarylcarbonylamino-, N-Alkyl-heteroarylcarbonylamino-,
Heteroarylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-heteroarylalkylcarbonylamino-,
Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Arylalkoxycarbonylamino-,
N-Alkyl-arylkoxycarbonylamino-, Aryloxycarbonylamino-, N-Alkyl-aryl-

oxycarbonylamino-, (C₄-7-Cycloalkoxy)carbonylamino-, N-Alkyl-
(C₄-7-cycloalkoxy)carbonylamino-, (C₃-7-Cycloalkyl)alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-
(C₃-7-cycloalkyl)alkoxycarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-
alkylsulfonylamino-, Di(alkylsulfonyl)amino-, C₃-7-Cycloalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-
5 C₃-7-cycloalkylsulfonylamino-, (C₃-7-Cycloalkyl)alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-
(C₃-7-cycloalkyl)alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-,
Arylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylalkylsulfonylamino-, Heteroarylsulfonylamino-,
N-Alkyl-heteroarylsulfonylamino-, Heteroarylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-
heteroarylalkylsulfonylamino-, Cyanamino- oder N-Alkyl-cyanaminogruppe, wobei
10 jeweils der Alkylteil dieser Gruppen durch den Rest R₉ substituiert sein kann und R₉
wie vorstehend erwähnt definiert ist, und wobei die Cycloalkylteile dieser Gruppen
durch ein oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können und zusätzlich eine CH₂
Gruppe in den Cycloalkylteilen der vorstehend erwähnten Gruppen durch den Rest W
ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,
15 eine C₂-5-Alkenylcarbonylamino-, N-Alkyl-C₂-5-alkenylcarbonylamino-,
C₂-5-Alkinylcarbonylamino-, N-Alkyl-C₂-5-alkinylcarbonylamino-,
Perfluoralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-perfluoralkylcarbonylamino-,
Perchloralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-perchloralkylcarbonylamino-,
Perfluoralkylsulfonylamino- oder N-Alkyl-perfluoralkylsulfonylaminogruppe, eine
20 gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte
Alkyleniminocarbonylamino- oder N-Alkyl-alkyleniminocarbonylaminogruppe, wobei
der Alkyleniminoteil jeweils 4 bis 7-gliedrig ist,
eine gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen
substituierte Alkyleniminocarbonylamino- oder N-Alkyl-
25 alkyleniminocarbonylaminogruppe, wobei der Alkyleniminoteil jeweils 6- oder
7-gliedrig ist und jeweils eine Methyengruppe in 4-Stellung des Alkyleniminoteils
durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen
substituierte Alkyleniminothiocarbonylamino- oder N-Alkyl-
30 alkyleniminothiocarbonylaminogruppe, wobei der Alkyleniminoteil jeweils 4- bis
7-gliedrig ist,
eine gegebenenfalls im Alkyleniminoteil durch eine oder zwei Alkylgruppen
substituierte Alkyleniminothiocarbonylamino- oder N-Alkyl-

alkyleniminothiocarbonylaminogruppe, wobei der Alkyleniminoteil jeweils 6- oder 7-gliedrig ist und jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung des Alkyleniminoteils durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine R₇NR₈-CX-NR₆ oder R₇NR₈-SO₂-NR₆-Gruppe, in denen

5 R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

 R₇ und R₈, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder gegebenenfalls durch R₉ substituierte Alkylgruppen oder

 R₆ und R₇ zusammen eine n-C₂₋₃-Alkylengruppe und

 R₈ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch R₉ substituierte 10 Alkylgruppe darstellen, wobei R₉ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und X O oder S bedeutet,

 eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppen substituierte Imidazolidin-2,4-dion-1-yl- oder Imidazolidin-2,4-dion-3-yl-Gruppe,

 eine (R₁₄NR₁₅)-R₁₃C=N-Gruppe, in der

15 R₁₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

 R₁₄ und R₁₅, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Alkylgruppe, oder

 R₁₄ und R₁₅ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis 20 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

 R₁₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe darstellen,

25 eine (R₁₈N=)CR₁₆-R₁₇N-Gruppe, in der

 R₁₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Trichlormethylgruppe,

 R₁₇ und R₁₈ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, oder

30 R₁₆ und R₁₈ zusammen eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C₃₋₅-Alkylengruppe, und

 R₁₇ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, oder

R₁₇ und R₁₈ zusammen eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C₂₋₄-Alkylengruppe, und
R₁₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe darstellen,
eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierte
5 (R₁₉R₂₀PO)-NH-Gruppe, in der
R₁₉ und R₂₀, die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen darstellen,
eine durch R₉ substituierte Alkyl- oder Alkoxygruppe, in denen R₉ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine Formyl-, Alkylcarbonyl-, 1-(Hydroxyimino)alkyl-, 1-(Alkoxyimino)alkyl-,
10 Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,
Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,
eine Sulfo-, Alkoxysulfonyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder
Dialkylaminosulfonylgruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige
15 Alkyleniminocarbonyl- oder Alkyleniminatosulfonylgruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminocarbonyl- oder Alkyleniminatosulfonylgruppe, in der eine Methylengruppe des Alkyleniminoteils in 4-Stellung durch den Rest W ersetzt ist, wobei W wie vorstehend erwähnt definiert ist,
20 eine Heteroaryl- oder Heteroarylalkylgruppe,
eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Alkoxy-C(=NH)- oder Alkylsulfonyl-C(=NH)-Gruppe,
eine R₁₀N=C(OR₁₁)-, R₁₀N=C(SR₁₁)-, R₁₀N=C(NHR₁₁)- oder R₁₀N=C(N-Alkyl-NR₁₁)-Gruppe, in denen
25 R₁₀ und R₁₁ zusammen eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C₂₋₄-Alkylengruppe darstellen,
eine gegebenenfalls durch ein bis drei Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe oder
eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Alkoxy carbonyl- oder
Arylalkoxy carbonylgruppe substituierte Amidinogruppe, die an den Stickstoffatomen
30 zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann,
unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R₂₁ monosubstituiert, durch R₂₂ mono-, di-

- oder trisubstituiert oder durch R₂₁ monosubstituiert und zusätzlich durch R₂₂ mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und
- R₂₁ eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-,
Alkoxy carbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-,
5 Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-,
Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-,
Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-,
Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-,
N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-,
10 N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-,
N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosul-
fonyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4-Alkyl-
piperazinogruppe und
- R₂₂ eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom
15 darstellen, wobei zwei Reste R₂₂ sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome
gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Bu-
tadien-1,4-diylen gruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,
unter den Heteroarylteilen ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring mit einer Iminogruppe,
einem Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring mit einem
20 Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein bis zwei Stickstoffatomen oder ein 5-gliedriger
heteroaromatischer Ring mit einer Iminogruppe und ein bis drei Stickstoffatomen oder ein
6-gliedriger heteroaromatischer Ring mit ein bis drei Stickstoffatomen zu verstehen ist, wobei
die vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe durch ein bis zwei
Alkylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,
25 sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und
Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten,
deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.
- 30 3. Trisubstituierte Pyrimidinderivate der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, wobei
R_a ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
R_b eine durch die Reste R₁ bis R₅ substituierte Phenylgruppe, wobei
R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

- eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe,
eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₅₋₆-Cycloalkoxygruppe,
eine C₂₋₄-Alkenyl-, C₃₋₄-Alkenyloxy-, C₂₋₄-Alkinyl- oder C₃₋₄-Alkinyloxygruppe, in
denen der Vinyl- und Ethinylteil nicht mit einem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,
5 eine Phenyl-, Phenoxy-, Phenylalkyl-, Phenylalkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-,
Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfonyloxygruppe,
eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,
eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,
eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Azidogruppe,
10 eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4-Methyl-
piperazinogruppe,
eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder
N-Alkyl-alkylsulfonylamino Gruppe,
eine Alkylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-,
15 Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyangruppe,
eine Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe,
eine durch R₉ substituierte Alkyl- oder Alkoxygruppe, wobei
R₉ eine Hydroxy-, C₁₋₂-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₂-Alkylamino-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-
amino-, Carboxy-, C₁₋₂-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-,
20 C₁₋₂-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl- oder Cyangruppe,
eine 4- bis 6-gliedrige Alkyleniminogruppe, eine Morpholino-, Piperazino- oder
4-Methyl-piperazinogruppe,
eine Alkylcarbonylamino-, N-Methyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-,
N-Methyl-alkylsulfonylamino-, Alkoxy carbonylamino- oder N-Methyl-
25 alkoxy carbonylamino Gruppe darstellt,
R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Methoxy-,
Trifluormethyl- oder Cyangruppe,
R₃ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, oder
R₂ zusammen mit R₃, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch
30 eine Methylendioxygruppe, eine n-C₃₋₅-Alkylengruppe, in der eine Methylengruppe
durch eine Imino-, N-Methyl-imino- oder N-Trifluoracetyl-iminogruppe ersetzt sein
kann, oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom, durch eine Methyl-,
Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-diylen gruppe,

R₄ und R₅, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff- oder Fluoratome darstellen,

- R_c eine eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe, welche durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,
- 5 R_d ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, und
- R_e eine Nitro-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe, eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morphinolino-, Piperazino-, 4-Methyl-piperazino-, 2-Oxo-pyrrolidino-, 2-Oxo-piperidino-, 2,5-Dioxo-pyrrolidino- oder 2,6-Dioxo-piperidinogruppe,
- 10 eine Formylamino-, N-Alkyl-formylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, C₃-6-Cycloalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-C₃-6-cycloalkylcarbonylamino-, (C₃-6-Cycloalkyl)alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-(C₃-6-cycloalkyl)alkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Phenylalkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkoxycarbonylamino-, Phenyl-oxycarbonylamino-, N-Alkyl-phenyloxycarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Di(methylsulfonyl)amino-, C₃-6-Cycloalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-C₃-6-cycloalkylsulfonylamino-, (C₃-6-Cycloalkyl)alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-(C₃-6-cycloalkyl)alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, Cyanamino-, N-Alkyl-cyanamino-, Trifluoracetylarnino-, N-Alkyl-trifluoracetylarnino-, Trifluormethylsulfonylamino- oder N-Alkyl-trifluormethylsulfonylaminogruppe, eine Alkylcarbonylamino- oder N-Alkyl-alkylcarbonylaminogruppe, wobei jeweils der Alkylteil der Alkylcarbonylgruppe durch den Rest R₉ substituiert ist, wobei R₉ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
- 15 eine Pyrrolidinocarbonylamino-, Piperidinocarbonylamino-, Homopiperidinocarbonylamino-, Morphinolincarbonylamino-, Homomorpholinocarbonylamino-, Piperazinocarbonylamino-,
- 20 eine 4-Alkylcarbonylpiperazinocarbonylamino-, 4-Alkylsulfonylpiperazinocarbonylamino- oder 4-Alkyl-piperazinocarbonylaminogruppe, die jeweils am Carbonylaminoteil durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,
- 25
- 30

- eine Pyrrolidinothiocarbonylamino-, Piperidinothiocarbonylamino-,
Morpholinothiocarbonylamino-, Piperazinothiocarbonylamino- oder
4-Alkylpiperazinothiocarbonylaminogruppe, die jeweils am Thiocarbonylaminoteil
durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,
5 eine R₇NR₈-CO-NR₆- oder R₇NR₈-SO₂-NR₆-Gruppe, in denen
R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,
R₇ und R₈ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder gegebenenfalls
durch R₉ substituierte Alkylgruppen, oder
R₆ und R₇ zusammen eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, und
10 R₈ Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch R₉ substituierte Alkylgruppe
darstellen, wobei R₉ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Imidazolidin-2,4-dion-1-yl oder
Imidazolidin-2,4-dion-3-yl-Gruppe,
eine (R₁₄NR₁₅)-R₁₃C=N-Gruppe, in der
15 R₁₃ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,
R₁₄ und R₁₅ jeweils unabhängig voneinander eine Alkylgruppe oder
R₁₄ und R₁₅ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine
Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4-Alkyl-
piperazinogruppe darstellen,
20 eine (R₁₈N=)CR₁₆-R₁₇N-Gruppe, in der
R₁₆ eine Alkyl- oder Trichlormethylgruppe,
R₁₇ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und
R₁₈ ein Wasserstoffatom darstellen,
eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierte
25 Dialkylphosphinylaminogruppe, in der die Alkylsubstituenten gleich oder verschieden sein
können,
eine Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,
Dialkylaminocarbonyl- oder Cyangruppe,
eine Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe,
30 eine Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morphinocarbonyl-,
Piperazinocarbonyl-, 4-Alkyl-piperazinocarbonyl-, Pyrrolidinosulfonyl-,
Piperidinosulfonyl-, Morphinolosulfonyl-, Piperazinosulfonyl- oder 4-Alkyl-
piperazinosulfonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Imidazolyl-, 1,2,4-Triazolyl-, Tetrazolyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, 1,3,4-Oxadiazolyl- oder 1,3,4-Thiadiazolylgruppe,

- 5 eine $R_{10}N=C(OR_{11})$ -, $R_{10}N=C(NHR_{11})$ - oder $R_{10}N=C(N-Alkyl-NR_{11})$ -Gruppe, in denen

R_{10} und R_{11} zusammen eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte n -C₂₋₃-Alkylengruppe darstellen,

- 10 eine gegebenenfalls durch eine bis drei Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe oder eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Alkoxycarbonyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe, die an den Stickstoffatomen zusätzlich durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

bedeuten,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine

- 15 Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein können, sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

- 20 4. Trisubstituierte Pyrimidinderivate der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in denen

R_a ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_b eine durch die Reste R_1 bis R_5 substituierte Phenylgruppe, wobei

- 25 R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, eine Ethinyl-, Phenyl-, Phenoxy- oder Benzyloxygruppe, eine Methylsulfenyl-, Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe, eine Trifluormethyl-, Trifluormethoxy- oder 1,1,2,2-Tetrafluorethoxygruppe, eine Nitro-, Dimethylamino- oder Azidogruppe,
- 30 eine Morpholinogruppe, eine Acetylamino- oder Methylsulfonylaminogruppe, eine Acetyl-, Carboxy-, C₁₋₂-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl- oder Cyangruppe, eine Aminosulfonylgruppe,

eine C₁₋₂-Alkylgruppe, die durch eine Methoxy-, Amino-, C₁₋₂-Alkylamino-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-amino-, Carboxy-, C₁₋₂-Alkoxycarbonyl, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-Methyl-piperazino-, Acetylarnino-, Methylsulfonylarnino- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonylaminogruppe substituiert ist,

5 eine Ethoxygruppe, die in 2-Stellung durch eine Amino-, oder C₁₋₄-Alkoxycarbonylaminogruppe, substituiert ist,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder eine Methylgruppe,

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder

10 R₂ zusammen mit R₃, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine n-C₃₋₄-Alkylengruppe, eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch ein Methyl- oder Trifluoracetylgruppe substituierte -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-Gruppe oder eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe,

R₄ und R₅ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff- oder Fluoratome darstellen,

15 R_c eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe, welche endständig durch eine Hydroxy-, Methoxy-, Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

R_d ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_e eine Nitro- oder Aminogruppe,

20 eine Formylarnino-, C₁₋₄-Alkylcarbonylarnino-, Cyclopropylcarbonylarnino-, Phenylcarbonylarnino-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylarnino-, Benzyloxycarbonylarnino-, Phenoxy carbonylarnino-, C₁₋₄-Alkylsulfonylarnino-, N-Methyl-methylsulfonylarnino-, Di(methylsulfonyl)arnino-, Phenylsulfonylarnino-, Benzylsulfonylarnino-, Tri-fluoracetylarnino-, Dimethylaminosulfonylarnino-, Dimethylphosphinylarnino-, 1-Iminoethylarnino-, 1-Imino-2,2,2-trichlorethylarnino- oder N,N-Dimethyl-N-formamidinogruppe,

25 eine Pyrrolidinocarbonylarnino-, Piperidinocarbonylarnino-, Homo-piperidinocarbonylarnino-, Morphinocarbonylarnino-, Piperazinocarbonylarnino-, 4-Methylpiperazinocarbonylarnino- oder 4-Acetyl piperazinocarbonylaminogruppe, die jeweils am Carbonylaminoteil durch eine Methylgruppe substituiert sein können,

30 eine Morpholinothiocarbonylaminogruppe,

 eine R₇NR₈-CO-NR₆-Gruppe, in der

R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, und

R₇ und R₈ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder C₁₋₃-Alkylgruppen, wobei die Alkylgruppen endständig durch eine Hydroxy-,

Methoxy-, Dimethylamino- oder C₁₋₂-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein können, oder

R₆ und R₇ zusammen eine n-C₂₋₃-Alkylengruppe, und

R₈ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellen,

- 5 eine Imidazolidin-2,4-dion-3-yl-Gruppe,
eine Carboxy-, C₁₋₂-Alkoxycarbonyl- oder Cyangruppe,
eine Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl- oder Dimethylaminosulfonylgruppe,
eine 1-Pyrrolyl- oder 5-Tetrazolylgruppe,
bedeuten,
- 10 deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Trisubstituierte Pyrimidinderivate der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
wobei R_e die angegebene Bedeutung auf weist, und

R_a und R_d jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

- 15 R_b eine durch ein oder zwei Fluor oder Chloratome substituierte Phenylgruppe,
R_c eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe, welche endständig durch eine
Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,
bedeuten,

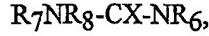
deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

20

6. Trisubstituierte Pyrimidinderivate der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
wobei R_a, R_b, R_c und R_d die jeweils angegebenen Bedeutungen auf weisen, und

R_e eine Nitro-, Acetylamino-, Trifluoracetylamino-, Methylsufonamino- oder
Aminogruppe bedeutet, oder

25 für einen Harnstoff-Rest der Formel



steht, worin

R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

R₇ und R₈, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder

- 30 gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy oder Dimethylamino substituierte
Alkylgruppen, oder

R₆ und R₇ zusammen eine n-C₂₋₃-Alkylengruppe, und

R₈ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy oder Diamethylamino substituierte Alkylgruppe darstellen, oder
 R₇ und R₈ zusammengenommen für eine C₄₋₈-Alkylendiylgruppe stehen, wobei eine oder zwei nicht benachbarte CH₂ Gruppen durch -O-, -S- oder -NR₂₃- ersetzt sein können, worin R₂₃ für ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder C₁₋₃-Alkanoylgruppe steht, und
 5 X O oder S bedeutet,
 deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

10 7. Trisubstituierte Pyrimidinderivate der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

- 2-(4-Chloranilino)-4-methylamino-5-nitro-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-amino-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-methylsulfonamino-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-(3-dimethylaminopropyl)-amino-5-nitro-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-acetamido-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(morpholin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(N²,N²-dimethylureido)-pyrimidin
- 2-[N-(3,4-Dichlorphenyl)-N-methylamino]-4-methylamino-5-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(2-oxo-tetrahydropyrimidin-1-yl)-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-ureido-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-dimethylamino-5-(morpholin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-ethylamino-5-(morpholin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin
- 2-(3-Chloranilino)-4-methylamino-5-(morpholin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-[N²,N²-di-(2-methoxyethyl)-ureido]-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(azepanyl-1-carbonylamino)-pyrimidin
- 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(N²,N²-diethylureido)-pyrimidin

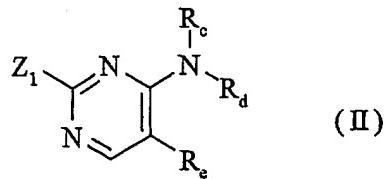
2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(piperazin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin
 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(4-acetyl piperazin-1-ylcarbonylamino)-pyrimidin
 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-[N²-methyl-N²-(2-hydroxyethyl)-ureido]-pyrimidin
 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(morpholin-1-ylthiocarbonylamino)-pyrimidin
 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-(2,2,2-trifluoracetamido)-pyrimidin
 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-[N²-methyl-N²-(2-dimethylaminoethyl)-ureido]-pyrimidin
 2-(3,4-Dichloranilino)-4-methylamino-5-[N²-methyl-N²-(3-dimethylaminopropyl)-ureido]-pyrimidin
 sowie deren Salze.

8. Physiologisch verträgliche Salze der trisubstituierten Pyrimidinderivate nach einem der Ansprüchen 1 bis 7.

5

9. Trisubstituiertes Pyrimidinderivat nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Verwendung als Arzneimittel.

10. Verfahren zur Herstellung der trisubstituierten Pyridinderivate der Formel I
 10 gemäß nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass
 b. eine Verbindung der Formel



in der

R_c bis R_e wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

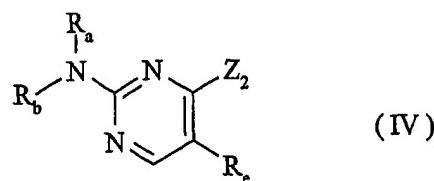
15 Z₁ eine Austrittsgruppe darstellt, mit einem Amin der Formel



worin

R_a und R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind, umgesetzt wird oder

b. eine Verbindung der Formel IV



in der

R_a , R_b und R_e , wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind, und
 Z_2 eine Austrittsgruppe darstellt, mit einem Amin der Formel



worin

R_c und R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind, umgesetzt wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der R_e eine Aminogruppe darstellt,
eine Verbindung der Formel, worin R_e eine Nitrogruppe bedeutet, reduziert wird und

- 10 gegebenenfalls eine erfindungsgemäß so erhaltene Verbindung der Formel I mit einer freien
Amino- oder Iminogruppe, durch Umsetzung mit einem Elektrophil ausgewählt aus der
Gruppe bestehend aus Isocyanaten, Isothiocyanaten, Carbonsäuren, Sulfonsäuren oder deren
reaktiven Derivaten in eine entsprechende Verbindung der Formel I übergeführt wird und/oder
eine so erhaltene Verbindung der Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe
- 15 enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung
der Formel I übergeführt wird und/oder
eine so erhaltene Verbindung der Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe
enthält, mittels Amidierung mit einer entsprechendem Acetiminoderivat in eine entsprechende
Amidinoverbindung der Formel I übergeführt wird und/oder
- 20 eine so erhaltene Verbindung der Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels
Veresterung in einen entsprechenden Ester der Formel I übergeführt wird und/oder
eine so erhaltene Verbindung der Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, mittels
Amidierung in ein entsprechendes Amid der Formel I übergeführt wird und/oder
erforderlichenfalls eine während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen
- 25 verwendet Schutzgruppe abgespalten wird und/oder
gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ihre
Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

- 5 11. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1-8
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Krankheiten,
in denen β -Amyloid Modulatoren einen therapeutischen Nutzen entfalten.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung gekennzeichnet durch einen Gehalt einer
10 oder mehrerer Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1-8.